

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. Bachmann

ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE
NACH MYOKARDINFARKT
KORONAROGRAPHISCHE KRITIK
DER INDIKATIONSSTELLUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alexander Thaddeus Brand
aus Hildesheim

1976

1976 # 358

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. Bachmann

ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE NACH MYOKARDINFARKT KORONAROGRAPHISCHE KRITIK DER INDIKATIONSSTELLUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Alexander Thaddeus Brand
aus Hildesheim

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. E. R ü g h e i m e r

Referent: Prof. Dr. K. B a c h m a n n



Tag der mündlichen Prüfung: 16. August 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	5
III. Ergebnisse	8
1. Zeitpunkt der Antikoagulation und Schwere der Erkrankung	8
2. Geschlechtsverteilung	12
3. Altersverteilung	13
4. Behandlungsdauer	14
5. Angina-pectoris-Anamnese	16
6. Koronarbefund	18
7. Herzinfarkte	24
8. Unterbrechung der Therapie mit Antikoagulantien	27
9. Kontraindikationen	28
10. Komplikationen	29
11. Einstellung der Therapie	30
IV. Diskussion	32
V. Zusammenfassung	44
VI. Tabellen	47
VII. Literaturverzeichnis	74

I. Einleitung

Seit der Einführung der Antikoagulantientherapie vor mittlerweile mehr als drei Jahrzehnten wurden zahlreiche Untersuchungen über Wert oder Unwert dieser Behandlungsmethode durchgeführt, die Literatur über gerinnungshemmende Medikamente ist zu einer fast unübersehbaren Fülle angewachsen. Dennoch: Einigkeit besteht bei weitem nicht bei allen Autoren, weder was bestimmte Indikationen angeht noch im Hinblick auf die Dauer der Behandlung.

Unbestritten ist die Wirksamkeit der Antikoagulantientherapie bei Thrombosen und Embolien bzw. bei Zuständen, die eine erhöhte Thrombose- oder Emboliegefahr in sich bergen (z. B. Vorhofflimmern). Dagegen finden sich in der Literatur zur Indikation der Antikoagulantientherapie beim akuten Myokardinfarkt und bei Angina pectoris sehr unterschiedliche Ansichten. Ganz besonders umstritten ist hierbei die Frage einer über Jahre gehenden Dauerbehandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten bei Zustand nach Myokardinfarkt.

Es scheint daher die Frage nicht ohne Interesse, ob man nicht bei Patienten, die auf Grund pectanginöser Beschwerden oder nach einem angeblichen Myokardinfarkt bzw. Reinfarkt unter Antikoagulantienbehandlung gesetzt wurden, die Indikation zu dieser Therapie einmal ungeachtet ihrer Wirksamkeit anhand des objektiven Kriteriums der tatsächlich vorliegenden organischen Veränderungen überprüfen kann. Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch hierzu dar:

Untersucht wurde ein Kollektiv von Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg aus den Jahren 1972 bis 1974, die unter Antikoagulantientherapie standen und deren organische Veränderungen mit Hilfe der selektiven Koronarangiographie verifiziert wurden. Damit war bei diesen Patienten nach der Angiographie die objektive und eindeutige Möglichkeit gegeben, die

Indikation zur Antikoagulantientherapie zu stellen.

Sinn und Zweck dieser Untersuchung lassen sich demnach in der Frage zusammenfassen:

Inwieweit läßt sich die auf Grund der Diagnose Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris gestellte Indikation zur Antikoagulantientherapie durch die selektive Koronarangiographie objektivieren?

II. Methodik

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, die in der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg in den Jahren 1972, 1973 und 1974 (von Januar bis Oktober) koronarangiographiert wurden (selektive Koronarangiographie nach Sones mit Laevokardiographie und arterieller Druckmessung). Aus diesem Kollektiv von Patienten wurden diejenigen ausgewählt, die zur Zeit ihres stationären Aufenthalts (zwecks Koronarangiographie) unter Antikoagulantientherapie standen. Es waren dabei nur indirekte Antikoagulantien eingesetzt und hiervon wiederum nur Cumarinderivate, keine Phenindionpräparate (es handelte sich praktisch ausschließlich um die beiden Präparate Phenprocoumarol (= Marcumar^R) und Acenocoumarol (= Sintrom^R).

An die Zeitdauer, über die die Antikoagulantientherapie bis zur Koronarangiographie schon eingesetzt gewesen war, wurden keine Bedingungen zur Einbeziehung in diese Untersuchung geknüpft. Es handelt sich demnach nicht nur um Patienten, bei denen schon eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien durchgeführt worden war, sondern es wurden alle Fälle betrachtet, bei denen die Indikation im Sinne einer Langzeittherapie gestellt worden war.

Die Indikationen, die für diese Untersuchung in Frage stehen, sind Angina pectoris und Myokardinfarkt bzw. Myokardreinfarkt. Patienten, die Antikoagulantien auf Grund einer anderen Indikation, wie Lungenembolie, Vorhofflimmern oder isolierter peripherer Gefäßstenosen, erhalten hatten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Alter, Geschlecht und Nebenerkrankungen hatten auf die Auswahl des Patientengutes keinen Einfluß.

Da die in den Unterlagen der Klinik vorhandenen Angaben zur Antikoagulantien- und Infarktanamnese teil-

weise recht lückenhaft waren, wurden an die für die vorliegende Untersuchung verbleibenden 215 Patienten Fragebogen verschickt. Darin wurde nach Beginn der Antikoagulantienbehandlung, längeren Unterbrechungen und eventuell aufgetretenen Komplikationen gefragt. Ferner wurde versucht, mit Hilfe des Fragebogens nochmals genaue (und normierte) anamnestiche Angaben zu Anzahl und Zeitpunkt von Infarkten, Art ihrer Behandlung (zu Hause oder stationär) sowie zur Diagnosestellung (Beschwerdebild oder Beschwerdebild und EKG oder Beschwerdebild und EKG und Laborwerte) zu erhalten.

Von den 215 verschickten Fragebogen kamen 169 zurück, was einer Respondentenrate von 78,6 % entspricht, 46 Fragebogen wurden nicht beantwortet (= 21,4 %). 7 beantwortete Fragebogen waren nicht verwertbar (= 4,14 %), 162 verwertbar (= 95,86 %). Von den 46 Fällen, zu denen kein beantworteter Fragebogen vorlag, waren die in den Klinikunterlagen vorhandenen Angaben bei 22 Patienten (= 47,83 %) so vollständig, daß sie in die Untersuchung einbezogen werden konnten; die verbleibenden 24 Fälle (52,17 %) mußten ausgeschieden werden. (Vgl. hierzu Tab. 1 !)

	mit Antwort	ohne Antwort	Summe
verwertbare Fälle	162	22	184
nicht verwertbare Fälle	7	24	31
Summe	169	46	215

Tabelle 1 : Übersicht über Patientenauswahl und Ergebnis der Fragebogenuntersuchung

Eine gewisse Kontrolle hinsichtlich der Glaubwürdigkeit der Respondentenangaben lag darin, daß bei etwa 26% des untersuchten Kollektivs sowohl hinreichend genaue anamnestiche Angaben seitens der Klinik als auch beantwortete Fragebogen vorlagen. In diesen Fällen war der Kongruenzgrad erstaunlich hoch; lediglich Zeitangaben divergierten in einigen wenigen Fällen bis zu einem Monat, eine Differenz, die für die vorliegende Untersuchung nicht ins Gewicht fällt.

Bezüglich des Hauptanliegens dieser Arbeit, nämlich die Berechtigung der Indikationsstellung zur Antikoagulantientherapie zu untersuchen, ergaben sich durch das oben geschilderte Auswahlverfahren keine wesentlichen Unterschiede: Von den insgesamt 215 Patienten hatten nach der Koronarangiographie 175 (=81,4%) eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung, 40 (=18,6%) hatten keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung. Bei den endgültig verwertbaren 184 Fällen ergab sich folgende Verteilung: 148 Patienten (=80,43%) mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung, 36 Patienten (=19,57%) ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung.

Demnach scheint der statistische Aussagewert dieser Untersuchung durch den Ausschluß von Fällen mit unzulänglichen anamnestiche Angaben nicht beeinträchtigt zu sein.

III. Ergebnisse

1. Zeitpunkt der Antikoagulation und Schwere der Erkrankung

Zunächst fragten wir uns, wann genau bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit der Gesamtindikation "koronare Gefäßveränderungen" die Antikoagulantientherapie eingeleitet wurde: ob schon auf Grund pectanginöser Beschwerden allein oder Beschwerden im längeren Abstand nach einem Infarkt, ob nach einem ersten Myokardinfarkt oder erst nach einem Reinfarkt. Es zeigte sich, daß von den insgesamt 184 Patienten nur 11 (= 5,98 %) Antikoagulantien unabhängig von einem Infarktereignis erhielten, d. h. wegen Angina pectoris, ohne daß vorher ein Myokardinfarkt abgelaufen war, oder wegen pectanginöser Anfälle im längeren Intervall nach einem Infarkt (d.h. mehr als vier Wochen danach, so daß nicht mehr der Infarkt selbst als unmittelbare Indikation angesehen werden kann). Die überwiegende Zahl unserer Patienten ($n = 153 = 83,15\%$) wurde nach einem angeblichen ersten Myokardinfarkt antikoaguliert und ein relativ kleiner Prozentsatz von 10,87 % ($n = 20$) nach einem angeblichen Reinfarkt. Diese Ergebnisse beziehen sich auf anamnestische Angaben zu Angina pectoris, Herzinfarkten und Beginn der Antikoagulantientherapie.

Um einen ersten Überblick über den Schweregrad der koronaren Veränderungen zu bekommen, unterschieden wir bei unserem Kollektiv von Patienten solche mit koronarer Herzkrankheit, solche mit Koronarerkrankung und solche, bei denen eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung nicht vorlag, eine Einteilung, deren Grundlage zum Teil in der Anamnese, zum Teil in der Koronarangiographie liegt.

Als Kriterien für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit wurden betrachtet:

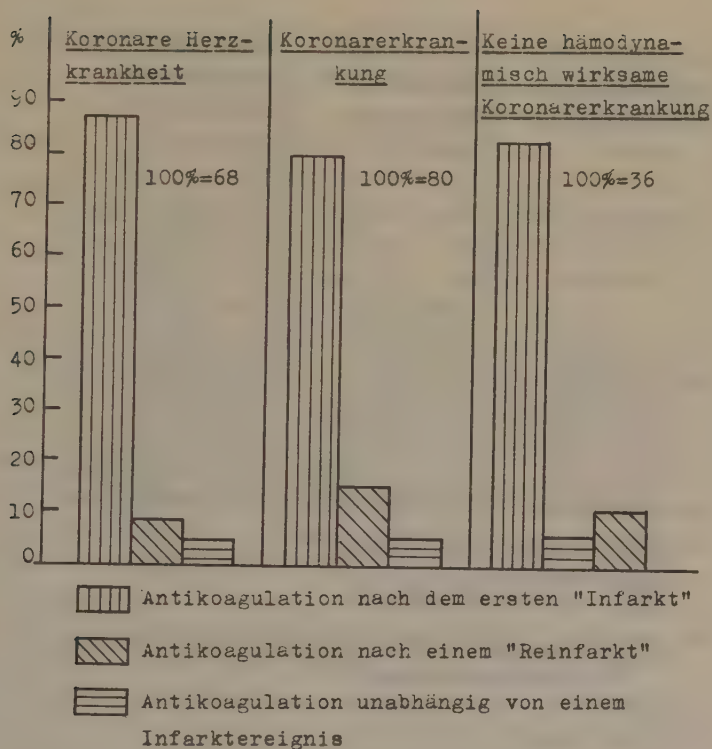


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Zeitpunkt der Antikoagulation für die einzelnen Schweregrade der koronaren Veränderungen

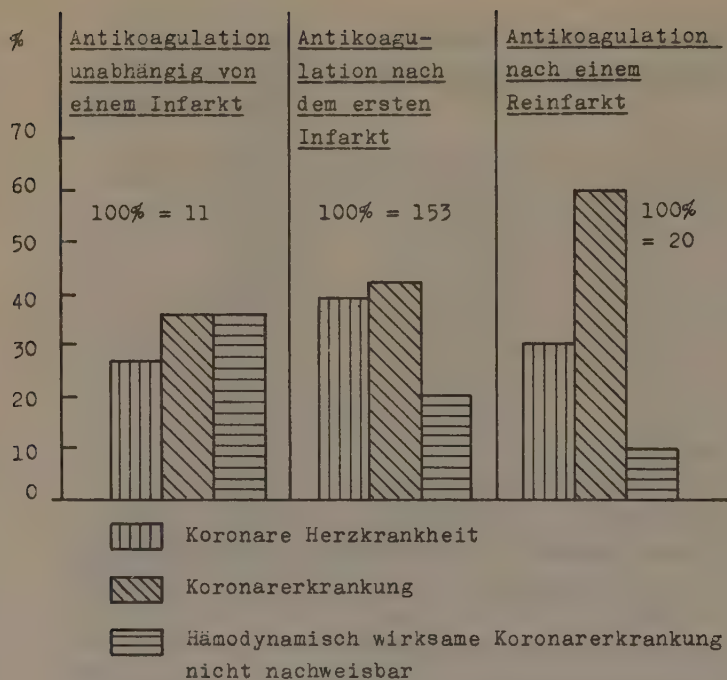


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Schweregrad der koronaren Veränderungen für verschiedene Zeitpunkte der Antikoagulation

- 1) Im Koronarangiogramm zeigte sich in mindestens einem Gefäß Stenosegrad IV (Occlusion).
- 2) Es muß mit maximaler Wahrscheinlichkeit ein Infarkt abgelaufen sein, d.h. der Patient wurde stationär behandelt und die Diagnose wurde anhand des typischen Beschwerdebildes, typischer EKG - Veränderungen und eines charakteristischen Anstiegs der entsprechenden Serumenzyme gestellt.

Für das Vorhandensein einer Koronarerkrankung galten als kennzeichnend Veränderungen im Angiogramm, die dem Stenosegrad III entsprechen oder solche von Stenosegrad IV, jedoch ohne daß dabei die Anamnese eines Infarktes in der oben beschriebenen Weise bestand.

Patienten mit Stenosegrad I oder II im Angiogramm bzw. ohne pathologischen angiographischen Befund wurden in der Gruppe ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung zusammengefaßt.

Nach diesem Einteilungsmodus ergab sich für 68 von 184 Patienten (=36,96%) eine koronare Herzkrankheit, für 80 (=43,48%) eine Koronarerkrankung, und bei insgesamt 36 von 184 Fällen (=19,57%) ließ sich eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung nicht nachweisen.

Setzt man nun den Zeitpunkt der Antikoagulation mit dem Schweregrad des koronaren Geschehens in Beziehung, so zeigt sich, daß von 68 Patienten mit koronarer Herzkrankheit 59 (=86,76%) Antikoagulantien nach dem ersten "Infarkt" erhielten, 6 (=8,82%) nach einem "Reinfarkt" und 3 (=4,41%) unabhängig von einem Infarktereignis. Von 80 Patienten mit Koronarerkrankung wurden 64 (=80%) nach dem ersten "Infarkt", 12 (=15%) nach einem "Reinfarkt" und 4 (=5%) unabhängig von einem Infarktereignis antikoaguliert. Bei 30 von 36 Patienten (=83,33%) ohne hämodynamisch wirksame Koronarveränderungen wurde die Indikation zur Antikoagulantienbehandlung nach einem

(angeblichen) ersten Infarkt gestellt, bei 2 (=5,56%) nach einem Reinfarkt und bei 4 (=11,11%) unabhängig von einem Infarkt ereignis.

Untersucht man andererseits die Verteilung der Schweregrade in den einzelnen Indikationsgruppen, so findet man unter 11 Patienten, die unabhängig von einem Herzinfarkt antikoaguliert wurden, 3 (=27,27%) mit koronarer Herzkrankheit, 4 (=36,36%) mit Koronarerkrankung und weitere 4 (=36,36%) ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung. Von 153 nach einem ersten Myokardinfarkt antikoagulierten Patienten hatten 59 (38,56%) eine koronare Herzkrankheit, 64 (=41,83%) eine Koronarerkrankung und 30 (=19,61%) keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung. In der Gruppe der bei einem Reinfarkt Antikoagulierten war die entsprechende Verteilung: Koronare Herzkrankheit: 6 (=30%), Koronarerkrankung: 12 (=60%), keine hämodynamisch wirksamen Koronarveränderungen: 2 (=10%) (vgl. Tab. 2, Abb. 1 und 2!).

2. Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 184 untersuchten Patienten waren 177 (=96,2%) männlichen und 7 (=3,8%) weiblichen Geschlechts. Betrachtet man die Gruppe der männlichen Patienten für sich allein, so findet man bezüglich Zeitpunkt der Antikoagulation und Schweregrad der koronaren Veränderungen ähnliche Ergebnisse wie für das Gesamtkollektiv.

Von den 7 Frauen erhielt eine Antikoagulantien unabhängig von einem Infarkt ereignis, 6 nach einem ersten "Infarkt" und keine nach einem "Reinfarkt".

3 Frauen hatten eine koronare Herzkrankheit, 2 eine Koronarerkrankung und 2 weitere keine hämodynamisch wirksamen Koronarveränderungen.

Die Zahl der weiblichen Patienten ist jedoch insgesamt

zu gering, als daß man daraus irgendwelche Schlüsse ziehen könnte (vgl. Tab. 3!).

3. Altersverteilung

Tabelle 4 a - 4 c gibt die Altersverteilung unseres Patientenkollektivs wieder, getrennt nach der Schwere der koronaren Veränderungen.

Für die Gruppe der 68 Patienten mit koronarer Herzkrankheit lag der Altersgipfel zwischen 46 und 55 Jahren ($n=32=47,06\%$), das Durchschnittsalter betrug 48,69 Jahre. Dabei waren von 59 Patienten, die Antikoagulantien nach einem ersten "Herzinfarkt" erhalten hatten, 29 ($=49,15\%$) zwischen 46 und 55 Jahre alt. Das Alter der 3 Patienten, die unabhängig von einem Infarkt antikoaguliert worden waren, lag zwischen 41 und 55 Jahren, das der 6 bei einem "Reinfarkt" antikoagulierten Patienten lag bei 2 zwischen 41 und 45 Jahren, bei 2 zwischen 51 und 55 Jahren und bei 2 weiteren zwischen 56 und 65 Jahren.

Bei unseren 80 Patienten mit Koronarerkrankung lag der Altersgipfel zwischen 41 und 50 Jahren ($n=36=45\%$), das Durchschnittsalter betrug 47,69 Jahre. Von 64 beim ersten "Infarkt" antikoagulierten Patienten waren 29 ($=45,31\%$) zwischen 41 und 50 Jahre alt. Von 4 Patienten, die Antikoagulantien unabhängig von einem Herzinfarkt erhielten, war einer zwischen 31 und 35 und drei zwischen 46 und 50 Jahre alt. Die Altersverteilung bei 12 Patienten, die nach einem "Reinfarkt" unter Antikoagulantientherapie gesetzt worden waren, zeigte eine vergleichsweise breite Streuung (vgl. Tab.4b!).

Betrachten wir die Gruppe der 36 Patienten, bei denen sich eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung nicht nachweisen ließ, so zeigt sich interessanterweise nur ein vergleichsweise sehr breiter Altersgipfel zwischen 36 und 55 Jahren ($n=26=72,22\%$), 8 Patienten ($=22,22\%$)

waren jünger als 36 Jahre (einer davon sogar jünger als 25) und nur 2 über 55 Jahre (=5,56%). (Zum Vergleich: In der Gruppe mit Koronarerkrankung waren nur 10 % (n=8) jünger als 36 Jahre, in der Gruppe mit Koronarer Herzkrankheit sogar nur 1,47 % (n=1).) Das Durchschnittsalter liegt hier entsprechend mit 42,28 Jahren deutlich unter dem der beiden anderen Gruppen.

4. Behandlungsdauer

Tabelle 5 zeigt die effektive Behandlungsdauer (d.h. die Gesamtbehandlungsdauer abzüglich antikoagulantienfreier Intervalle), getrennt für die unter 1. definierten Schweregrade der koronaren Veränderungen.

Von insgesamt 184 Patienten dauerte die Behandlung mit Antikoagulantien bei 67 Patienten (= 36,41%) bis zu einem halben Jahr, bei 37 Patienten (=20,11%) zwischen einem halben und einem Jahr, bei weiteren 37 Patienten (=20,11%) zwischen einem und zwei Jahren und bei 43 Patienten (=23,37%) länger als zwei Jahre.

In der Gruppe mit koronarer Herzkrankheit (n=68) dauerte die Behandlung bei 25% (n=17) bis zu einem halben Jahr, bei 14,71% (n=10) zwischen einem halben und einem Jahr, zwischen einem und zwei Jahren bei 27,94% (n=19) und bei 32,35% (n=22) länger als zwei Jahre.

Von 80 Patienten mit Koronarerkrankung hatten 32 (=40%) Antikoagulantien bis zu einem halben Jahr erhalten, 19 (=23,75%) für ein halbes bis ein Jahr, 13 (=16,25%) für ein bis zwei Jahre und 16 (=20%) länger als zwei Jahre.

Bei 18 (=50%) von 36 Patienten ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung dauerte die Behandlung mit Antikoagulantien bis zu einem halben Jahr, bei 8 Patienten (=22,22%) erstreckte sie sich über ein halbes bis ein Jahr, bei 5 Patienten (=13,89%) über ein bis zwei

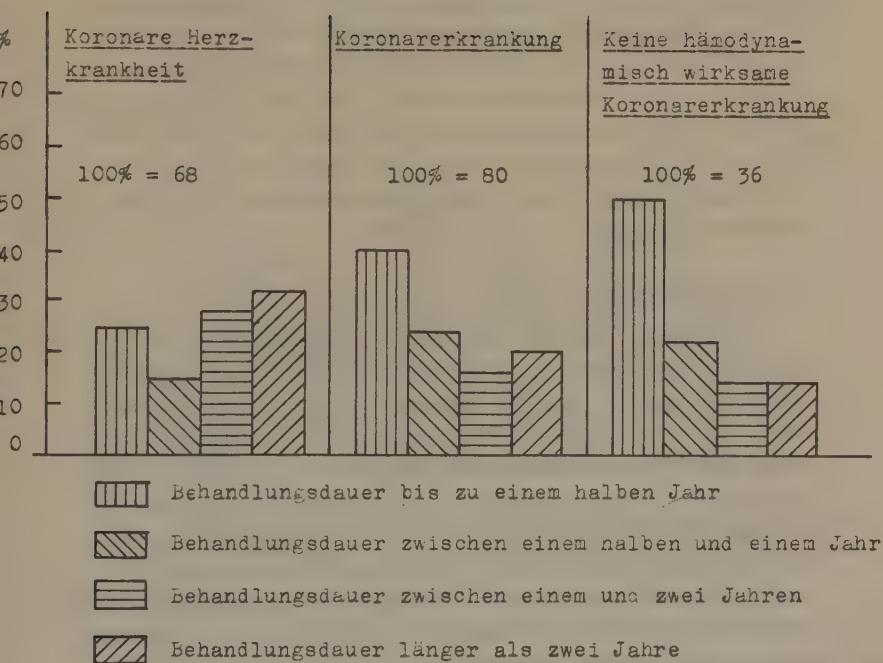


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Patienten nach der Behandlungsdauer für verschiedene Schweregrade der koronaren Veränderungen

Jahre und bei weiteren 5 Patienten (=13,89%) über mehr als zwei Jahre (vgl. Abb. 3!).

Die Gesamtbehandlungsdauer bei 184 Patienten betrug 390,25 Jahre, was einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 2,12 Jahren entspricht; für die Gruppe mit koronarer Herzkrankheit liegt diese bei 3,10 Jahren, für die mit Koronarerkrankung bei 1,76 Jahren und für die Gruppe ohne nachweisbaren hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung bei 1,07 Jahren.

5. Angina-pectoris-Anamnese

Wir fragten ferner, inwieweit bei unserem Patientenkollektiv pectanginöse Beschwerden aufgetreten waren. Tabelle 6 zeigt, daß in insgesamt 139 von 184 Fällen (=75,54%) eine Angina-pectoris-Anamnese bestand, wobei die Anfälle bei 76 Patienten (=41,3%) in typischer Weise (retrosternales Brennen und Druckgefühl, Belastungsabhängigkeit, prompte Besserung auf Nitropräparate), bei 63 Patienten (=34,24%) in atypischer Weise verlaufen waren (nicht retrosternal lokalisierte, belastungsunabhängige, nitrounempfindliche Schmerzen im Oberkörper); 45 Patienten gaben überhaupt keine entsprechenden Beschwerden an (=24,46%).

Von 76 Patienten mit typischer Angina pectoris in der Anamnese hatten 16 (=21,05%) keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung, 33 (=43,42%) eine Koronarerkrankung und 27 (=35,53%) eine koronare Herzkrankheit. Für 63 Patienten, die anamnestisch eine atypische Angina pectoris angaben, fand sich folgende Verteilung: keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung: 6 (=9,52%); Koronarerkrankung: 27 (=42,86%); koronare Herzkrankheit: 30 (=47,62%).

In 66 Fällen (=35,87%) ging die Anamnese über mehr als drei Jahren (davon typisch: 26 (=14,13%)), in

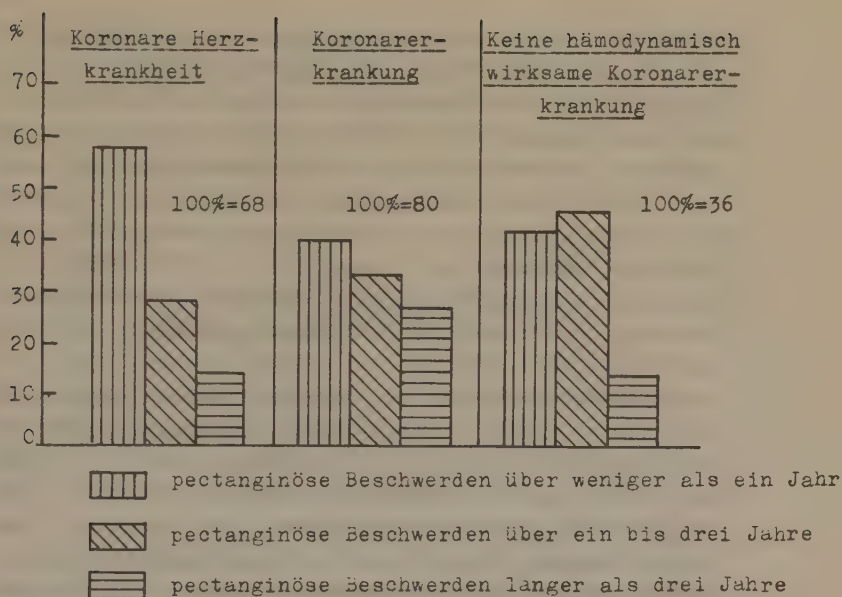


Abbildung 4: Dauer der Angina-pectoris-Anamnese für verschiedene Schweregrade des koronaren Geschehens: Prozentuale Verteilung der Patienten

46 Fällen (=25,0%) über ein bis drei Jahre (davon typisch: 27 (=14,67%)), in 24 Fällen (=13,04%) über ein halbes bis ein Jahr (davon typisch: 20 (=10,87%)), und nur 3 Patienten (=1,63%) klagten bei stationärer Aufnahme über Beschwerden (alle typisch), die noch kein halbes Jahr dauerten (vgl. Tab. 7 b!).

Von den 57 Patienten mit pectanginösen Anfällen und koronarer Herzkrankheit hatten 33 (=57,89%) Anfälle seit mehr als drei Jahren, 16 (=28,07%) zwischen einem und drei Jahren und 8 (=14,04%) seit weniger als einem Jahr.

Unter den 60 Fällen mit Koronarerkrankung fanden sich nach der Anamnese bei 24 (=40,0%) pectanginöse Beschwerden mit einer Dauer länger als drei Jahre, bei 20 (=33,33%) mit einer Dauer zwischen einem und drei Jahren und bei 16 (=26,67%) von weniger als einem Jahr.

9 Patienten (=40,91% dieser Gruppe) gaben Angina-pectoris-Anfälle seit mehr als drei Jahren an, ohne daß koronarangiographisch hämodynamisch wirksame Gefäßveränderungen vorlagen, 10 (=45,45%) hatten Anfälle seit ein bis drei Jahren und 3 (=13,64%) seit weniger als einem Jahr (vgl. Abb. 4, Tab. 7 a).

6. Koronarbefund

a) Im folgenden soll nun genauer nach der Schwere der fraglichen Koronarveränderungen differenziert werden und zwar (im Gegensatz zu l.) allein nach objektiven Kriterien, d.h. nur entsprechend den Ergebnissen der Koronarangiographie, und ohne irgendwelche anamnestische Angaben zu Hilfe zu nehmen. Dabei sind hämodynamisch wirksame Veränderungen solche mit Stenosegrad IV (Occlusion) und III (Lumen zu mehr als 80% stenosiert); Stenosen, die zwischen 50 und 80% des Gefäßlumens verschließen (Stenosegrad II) gelten als hämodynamisch fraglich wirksam;

hämodynamisch unwirksam sind Veränderungen mit Stenosegrad I (Lumen zu weniger als 50% stenosiert).

Aus unserem Gesamtkollektiv von 184 Patienten hatten nach dem Angiographiebefund 148 eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (=80,43%), 8 eine hämodynamisch fraglich wirksame Koronarerkrankung (=4,35%) und 28 keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (=15,22%) (vgl.Tab. 8!).

Ein- oder mehrmals Stenosegrad IV wiesen 95 Patienten auf (=51,63%), Stenosegrad III insgesamt 53 Patienten (=28,8%), wobei in 31 Fällen (=16,85%) nur 1 Gefäß mit Stenosegrad III erkrankt war. Die Verteilung der Patienten bezüglich des Zeitpunktes der Antikoagulation entspricht im wesentlichen der in Tabelle 1 gefundenen; lediglich bei Stenosegrad 3 x III weicht sie stärker ab: Von 9 Patienten wurde einer unabhängig von einem Infarkt antikoaguliert, 3 beim ersten "Infarkt", dagegen 5 bei einem "Reinfarkt". Doch läßt die geringe Zahl der Patienten in dieser Gruppe sicher keine weiteren Schlüsse zu.

In der Gruppe mit hämodynamisch fraglich wirksamer Koronarerkrankung erhielten von 8 Patienten 2 unabhängig von einem Infaktereignis Antikoagulantien, 6 beim ersten "Infarkt", dagegen keiner bei einem "Reinfarkt" (Zahl der Reinfarkte in dieser Gruppe : 1, vgl.Tab.11!). Hingegen wurden in der Gruppe ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung von 28 Patienten 2 (=7,14%) nach einem (angeblichen) Reinfarkt antikoaguliert (Zahl der Reinfarkte in dieser Gruppe: 7, vgl.Tab. 11!).

b) Die in Tabelle 8 angegebenen Befunde beziehen sich auf die höchsten vorkommenden Stenosegrade, sie sagen nichts über die Anzahl der tatsächlich betroffenen Gefäße aus, da neben den bezeichneten Veränderungen auch

solche mit geringerem Stenosegrad vorliegen können. Tabelle 9 untersucht nun die Beziehung zwischen der Zahl der stenosierten Hauptäste des Koronarsystems und unserer unter 1. getroffenen Schweregradeinteilung.

Es zeigt sich zunächst, daß von unseren 184 Patienten bei 59 (=32,07%) vier Gefäße pathologische Veränderungen aufwiesen, bei 60 (=32,61%) drei Gefäße, bei 29 (=15,76%) zwei Gefäße, bei 15 (=8,15%) ein Gefäß und bei 21 (=11,41%) überhaupt kein Gefäß.

In der Gruppe mit Vier-Gefäß-Erkrankungen hatten nach den unter 1. geschilderten Kriterien 32 Patienten (=54,24%) eine koronare Herzkrankheit, 25 (=42,37%) eine Koronarerkrankung, und bei 2 Patienten lag keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung vor (=3,39%).

Von den 60 Patienten mit Drei-Gefäß-Erkrankungen hatten 24 (=40%) eine koronare Herzkrankheit, 34 (=56,67%) eine Koronarerkrankung und 2 (=3,33%) keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung.

Unter den 29 Zwei-Gefäß-Erkrankungen waren 11 koronare Herzkrankheiten (=37,93%), 12 Koronarerkrankungen (=41,38%) und 6 ohne hämodynamisch wirksame Veränderungen (=20,69%).

Von den nur 15 Patienten mit Ein-Gefäß-Erkrankungen hatte einer eine koronare Herzkrankheit (=6,67%), 9 hatten eine Koronarerkrankung (=60%) und 5 (=33,33%) keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (vgl. Abb. 5!).

Andererseits litten unter 68 Patienten mit koronarer Herzkrankheit 32 (=47,06%) an einer Vier-Gefäß-Erkrankung, 24 (=35,29%) an einer Drei-Gefäß-Erkrankung, 11 (=16,18%) an einer Zwei-Gefäß-Erkrankung und nur einer (=1,47%) an einer Ein-Gefäß-Erkrankung.

Von 80 Patienten mit Koronarerkrankung hatten eine Vier-Gefäß-Erkrankung 25 (=31,25%), eine Drei-Gefäß-Erkrankung 34 (=42,5%), eine Zwei-Gefäß-Erkrankung 12

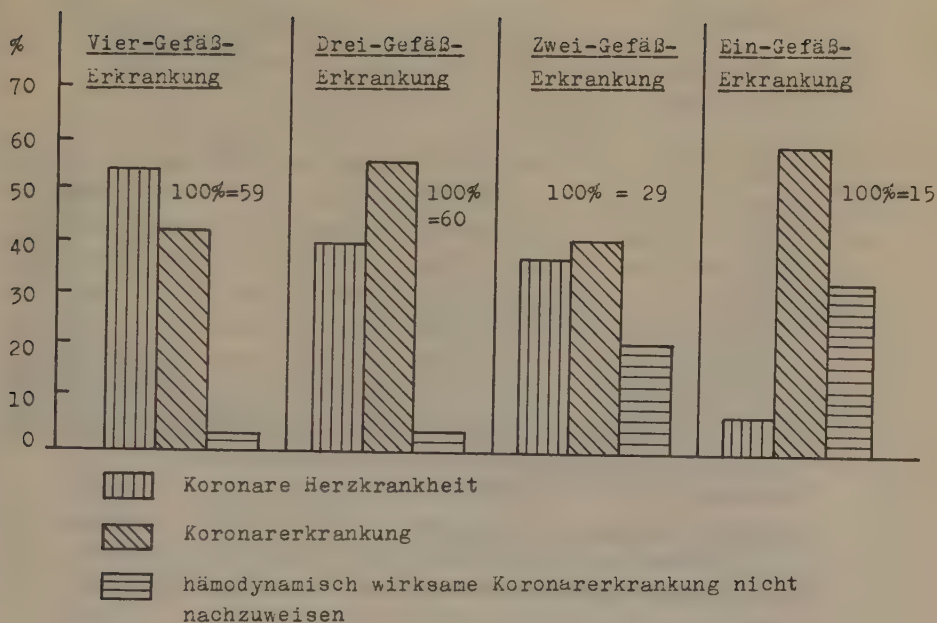


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Patienten nach dem Schweregrad der koronaren Veränderungen, getrennt nach der Zahl der betroffenen Gefäße

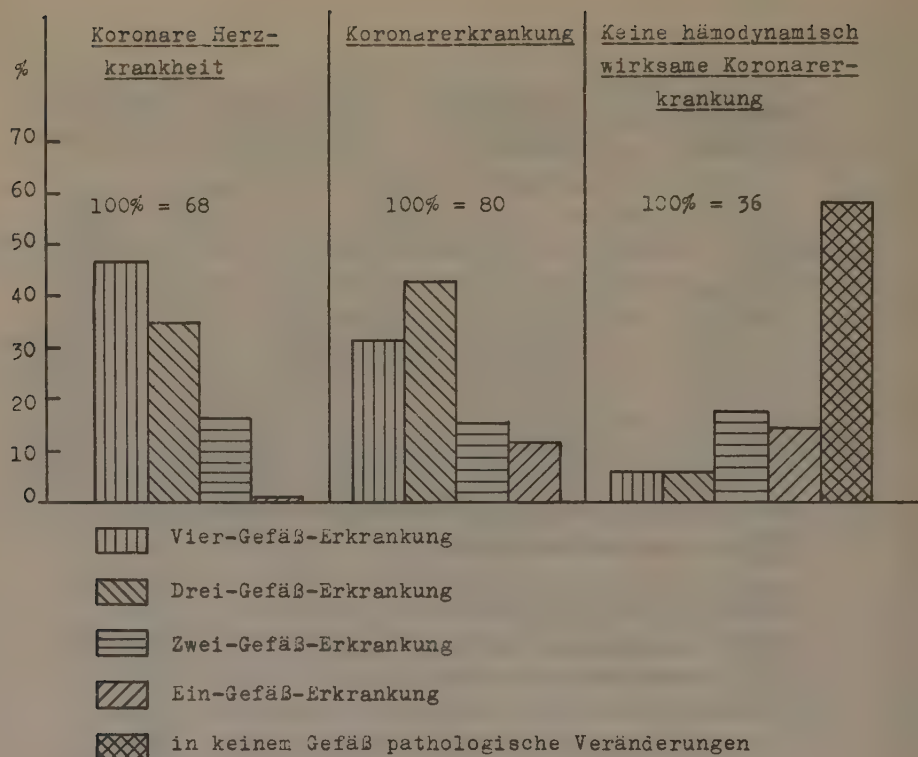


Abbildung 6: Zahl der erkrankten Gefäße in Abhängigkeit vom Schweregrad der Koronarerkrankung: prozentuale Verteilung der Patienten

(=15%), eine Ein-Gefäß-Erkrankung 9 (=11,25%).

Bei den 36 Fällen ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung schließlich hatten 2 eine Vier-Gefäß-Erkrankung (=5,56%), 2 weitere (=5,56%) eine Drei-Gefäß-Erkrankung, eine Zwei-Gefäß-Erkrankung 6 (=16,67%), eine Ein-Gefäß-Erkrankung 5 (=13,89%), und 21 (=58,33%) hatten überhaupt keine Gefäßveränderungen (vgl. Abb. 6!).

Es findet sich also, daß die unter 1. gegebene Einteilung in koronare Herzkrankheit, Koronarerkrankung und Fälle ohne ein hämodynamisch wirksames Koronargeschehen auch durch die Zahl der betroffenen Gefäße untermauert wird, dergestalt daß für die Gruppe der koronaren Herzkrankheit Vier-Gefäß-Erkrankungen überwiegen, für die Koronarerkrankung Drei-Gefäß-Erkrankungen und für die ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung zumeist überhaupt keine Koronarveränderungen vorliegen, im übrigen aber Ein- und Zwei-Gefäß-Erkrankungen deutlich häufiger als Drei- und Vier-Gefäß-Erkrankungen sind.

Vergleichen wir nun noch die in Tabelle 8 angegebenen maximalen Stenosegrade mit der Zahl der jeweils betroffenen Gefäße, so zeichnet sich ebenfalls eine deutliche Wechselbeziehung in der Weise ab, daß höhere Stenosegrade mit einer höheren Zahl von betroffenen Gefäßen einhergehen und umgekehrt (vgl. Tab. 10!).

So litten von 59 Patienten mit Vier-Gefäß-Erkrankung 57 (96,61%) an einer hämodynamisch wirksamen Koronarerkrankung (davon 46 mit Stenosegrad IV (=77,97%)), 2 (=3,39%) an einer hämodynamisch fraglich wirksamen Koronarerkrankung, keiner hatte eine hämodynamisch unwirksame Koronarerkrankung.

Bei den 60 Patienten mit Drei-Gefäß-Erkrankung hatten 58 (=96,67%) eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (davon aber nur 32 (=53,33%) mit Stenosegrad IV),

einer (= 1,67%) eine hämodynamisch fraglich wirksame Koronarerkrankung, und ein weiterer (=1,67%) war ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung.

Unter den 29 Patienten mit Zwei-Gefäß-Erkrankung waren 23 (=79,31%) mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung (davon Stenosegrad IV: 14 (=48,28%)), 4 mit einer fraglich wirksamen Koronarerkrankung (=13,79%), und 2 Patienten (=6,9%) hatten keine hämodynamisch wirksamen Koronargefäßveränderungen.

Bei 15 Patienten mit Ein-Gefäß-Erkrankung fanden sich 10 (=66,67%), die eine wirksame Koronarerkrankung aufwiesen (davon Stenosegrad IV: 3 (=20%)), einer mit einer fraglich wirksamen Koronarerkrankung (=6,67%), 4 (=26,67%) ohne wirksame Koronarerkrankung.

Bemerkenswert bleibt weiterhin, daß 21 Patienten (die unter Antikoagulantien standen) an überhaupt keinem Gefäß Veränderungen hatten, das sind 11,41% des Gesamtkollektivs und 58,4% der Gesamtgruppe ohne hämodynamisch wirksame Koronarveränderungen (n=36).

7. Herzinfarkte

Für die Fragestellung dieser Arbeit erscheint es nun besonders interessant zu untersuchen, inwieweit anamnestisch angegebene Myokardinfarkte sich in entsprechenden Veränderungen im Koronarangiogramm manifestieren.

Nach der Anamnese hatten von 184 Patienten 5 vier Infarkte (=2,72%), 11 drei Infarkte (=5,98%), 47 zwei Infarkte (=25,54%), 119 einen Infarkt (=64,67%) und nur zwei keinen Infarkt (=1,09%).

Alle 5 Patienten mit vier Infarkten wiesen eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung auf (davon 4 mit Stenosegrad IV und einer mit 3 x III).

Von 11 Patienten mit drei Infarkten hatten 9 eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (=81,82%) (hiervon 7 mit Stenosegrad IV (=63,64%)), 2 hatten keine hämody-

namisch wirksame Koronarerkrankung (=18%).

43 Patienten (=91,49%) unter 47, deren Anamnese zwei Infarkte aufwies, litten an einer wirksamen Koronarerkrankung (hiervon mit Stenosegrad IV 27 (=57,45%)), einer (=2,13%) an einer hämodynamisch fraglich wirksamen Koronarerkrankung, und 3 Patienten (=6,38%) hatten keine wirksame Koronarerkrankung.

Von 119 Patienten mit einem Infarkt in der Anamnese zeigten 90 (=75,63%) eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (hiervon 57 mit Stenosegrad IV (=47,9%)), 6 (=5,04%) eine fraglich wirksame Koronarerkrankung, und 23 Patienten (=19,33%) hatten keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung.

Ein Patient ohne Infarkt wies den maximalen Stenosegrad I x II auf, ein weiterer 3 x III (vgl. Tab. 11!). Insgesamt fanden sich in der Anamnese bei unseren 148 Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung 223 Infarkte, bei den 8 Patienten mit hämodynamisch fraglich wirksamer Koronarerkrankung 8 Infarkte; schließlich gaben die 28 Patienten, bei denen sich eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung nicht objektivieren ließ, 35 Infarkte in der Anamnese an.

Nach diesen Ergebnissen scheint die Diagnose Myokardinfarkt bei einem Teil der Patienten auf Grund der Koronarangiographie zumindest unwahrscheinlich. Es fragt sich daher: Wieviele der in der Anamnese angegebenen Infarkte ließen sich klinisch maximal, d.h. durch Beschwerdebild und typische EKG-Veränderungen und charakteristischen Anstieg der entsprechenden Serumenzyme, diagnostiziert im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, sichern?

Bei 5 Patienten mit je vier Infarkten können von den insgesamt 20 Infarkten 14 (=70%) als erwiesen im Sinne der obengenannten Kriterien gelten, bei 11 Patienten mit je drei Infarkten 19 der insgesamt 33 Infarkte (=57,58%).

Von insgesamt 94 Infarkten bei 47 Patienten mit je zwei Infarkten schien die Diagnose bei 54 (=57,45%) maximal gesichert, ebenso bei 70 von 119 Infarkten (=58,82%) der 119 Patienten mit je einem Infarkt.

Insgesamt wurden von 184 Patienten 266 Infarkte in der Anamnese angegeben; davon waren 157 (=59,02%) durch Beschwerdebild, EKG und Enzymanstieg im Serum stationär diagnostiziert worden (vgl. Tab. 12!).

Tabelle 13 untersucht nun, inwieweit einer im obigen Sinn eindeutigen Infarktdiagnose auch eindeutige Veränderungen im Koronarangiogramm zugeordnet sind. Es zeigt sich, daß bei 148 Patienten mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung von 223 anamnestisch eruierbaren Infarkten die Diagnose bei 141 (=63,23%) maximal gesichert war; bei 8 Patienten mit hämodynamisch fraglich wirksamer Koronarerkrankung war dies bei 5 von 8 Infarkten (=62,5%) der Fall.

Überraschenderweise jedoch war auch die Diagnose von 11 Infarkten unter 35 (=31,43%) bei 28 Patienten ohne hämodynamisch wirksame Koronarveränderungen (Stenosegrad I bzw. 0) klinisch eindeutig erschienen; allerdings ist der prozentuale Anteil hier nur halb so hoch wie bei der Gruppe mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung (Stenosegrad III und IV). Weiterhin fragten wir, in welchem Ausmaß bei unserem Patientenkollektiv Herzwandaneurysmen vorlagen, die sich in der zusammen mit der selektiven Koronarangiographie durchgeführten Ventriculographie darstellen ließen.

Es wiesen von 68 Fällen mit koronarer Herzkrankheit (alle mit Stenosegrad IV im Angiogramm) 43 ein Aneurysma auf (=63,24%), bei 80 Fällen mit Koronarerkrankung (Stenosegrad III und/oder IV im Angiogramm) waren es ebenfalls 43 (=53,75%). Dabei fanden sich 30 Aneurysmen bei 53 Patienten mit Stenosegrad III (=56,6%) und 13 Aneurysmen bei 27 Patienten mit Stenosegrad IV (=48,15%). 2 von 36 Pa-

tienten (=5,56%) ohne hämodynamisch wirksame Koronar-
erkrankung zeigten ein Aneurysma, eines davon war sicher
traumatischer Genese. Insgesamt traten bei 184 Fällen
88 Aneurysmen auf (=47,83%) (vgl. Tab. 14!).

Es besteht demnach ein eindeutiger Zusammenhang
zwischen Stenosegrad und Aneurysmahäufigkeit. Das
Vorliegen eines Aneurysmas kann als nahezu hundert-
prozentiger Beweis für einen abgelaufenen Infarkt gel-
ten; allerdings spricht das Fehlen eines Aneurysmas
selbstverständlich nicht gegen einen Infarkt.

8. Unterbrechung der Therapie mit Antikoagulantien

Insgesamt war die Antikoagulantientherapie bei
15 Patienten (=8,15% des Gesamtkollektivs) für längere
Zeit unterbrochen (kurze Unterbrechungen, wie z. B.
für ein bis zwei Wochen bei Zahnextraktionen wurden
nicht berücksichtigt); hiervon hatten 8 eine koronare
Herzkrankheit (=53,33%), 5 eine Koronarerkrankung
(=33,33%) und 2 keine hämodynamisch wirksame Koro-
närerkrankung (=13,33%).

Der weitaus häufigste Unterbrechungsgrund (nämlich
in 8 Fällen) war Beschwerdefreiheit, die zum Absetzen
des Medikaments durch den Hausarzt führte; von diesen
8 Patienten erlitten nach der Anamnese 6 einen Rein-
farkt während des therapiefreien Intervalls. Von je
2 Patienten deren Therapie wegen größerer Operatio-
nen bzw. Blutungskomplikationen unterbrochen wurde,
erlitt je einer einen Reinfarkt. 1 Patient mit
Kontraindikation und 2 mit einem angeblich zu schlecht
einzustellenden Quickwert als respectivem Unter-
brechungsgrund hatten keine Reinfarkte (vgl. Tab. 15!).

Die Unterbrechung dauerte bei einem Drittel der Patienten bis zu einem halben Jahr (n=5); bei 40% (n=6) ging sie über ein halbes bis zwei Jahre und bei den restlichen 4 Patienten über mehr als zwei Jahre (vgl. Tab.16!).

Um zu klären, inwieweit die während des antikoagulantienfreien Intervalls aufgetretenen Reinfarkte einem Rebound-Effekt durch plötzliches Absetzen der Therapie zuzuschreiben sind, untersucht Tabelle 17 die Dauer der Antikoagulantienpause bis zum Auftreten des Reinfarkts, die mit der Gesamtunterbrechungsdauer identisch ist, da nach einem Reinfarkt die Therapie natürlich sofort wieder eingesetzt wurde.

Es zeigt sich, daß von 8 Patienten, die während der Antikoagulantienpause einen Reinfarkt erlitten, die Unterbrechung bis zum Reinfarkt bei zwei Patienten bis zu einem halben Jahr dauerte (vier Wochen bzw. sechs Monate), bei einem Patienten zwischen einem halben und einem Jahr, bei zwei Patienten zwischen eineinhalb und zwei Jahren; 3 Patienten hatten sich bei Auftreten des Reinfarktes schon länger als zwei Jahre in Antikoagulantienpause befunden.

Ein Rebound-Effekt könnte demnach bei unserem Patientenkollektiv höchstens in einem einzigen Fall (Reinfarkt vier Wochen nach Absetzen der Therapie) Ursache für einen Reinfarkt gewesen sein.

9. Kontraindikationen

Wir untersuchten nur drei Hauptkontraindikationen, soweit sie sich anamnestisch eruieren ließen. Die Kontraindikation Hochdruck wurde zum Teil durch die arterielle Herzsondierung im Zusammenhang mit der Koronarangiographie gestellt.

Demnach bestanden bei 50 von 184 Patienten (=27,17%) relative Kontraindikationen. Davon hatten 19 (=38%) eine koronare Herzkrankheit, 20 (=40%) eine Koronarerkrankung

und 11 (=22% bzw. 5,98% des Gesamtkollektivs) keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (d.h. keine Indikation wohl aber eine Kontraindikation zur Antikoagulantientherapie).

13 Patienten hatten eine Ulcusanamnese (=26% der Kontraindikationen), 4 eine Hepatopathie (=8%) und 33 einen Hypertonus (=66%). Bei einem Patienten bestand die doppelte Kontraindikation eines Hypertonus und einer Ulcusanamnese.

Unter Antikoagulantientherapie erlitten von 13 Patienten mit Ulcusanamnese 3 einen Reinfarkt, von den 4 Patienten mit Hepatopathie war es einer und von 33 Patienten mit Hypertonus 12. Bei den Fällen mit Kontraindikation und koronarer Herzkrankheit betrug die Reinfarktrate 47,37% (9 von 19), bei denen mit Koronarerkrankung 30% (6 von 20) und bei denen ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung 9,09% (1 von 11). Insgesamt erlitten nach der Anamnese 16 Patienten mit Kontraindikationen (=8,7% des Gesamtkollektivs) trotz Antikoagulantienbehandlung einen Reinfarkt (vgl.Tab.18!).

10. Komplikationen

Komplikationen traten bei 20 von 184 Patienten auf (=10,87%), davon waren 19 Blutungskomplikationen, während ein Patient (mit koronarer Herzkrankheit) ein cholestatisches Syndrom entwickelte, das der Antikoagulantientherapie zugeschrieben wurde. Von den 19 Patienten mit Blutungskomplikationen hatten 12 eine koronare Herzkrankheit, 6 eine Koronarerkrankung und einer keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung.

Bei 3 Patienten traten Doppelblutungen auf; davon litten 2 an einer koronaren Herzkrankheit und einer an einer Koronarerkrankung. Es handelte sich um die Kombinationen Hämaturie + Magen-Darm-Blutung, Hautblutung + Magen-Darm-Blutung und Vaginalblutung + Magen-Darm-Blutung.

Insgesamt ergeben sich demnach 22 Fälle von Blutungskomplikationen, was einer Blutungsrate von 11,96% entspricht, während sich zusammen mit dem einen Fall von cholestatischem Syndrom eine Komplikationsrate von 12,54% ergibt.

Unter den 22 Blutungskomplikationen waren 8 Hämaturien (= 36,36%), 4 Magen-Darm-Blutungen (=18,18%), 3 Muskelblutungen (=13,64%), 2 Vaginalblutungen (=9,09%) und je 1 (=4,55%) Hämato-perikard, Epistaxis, Zahnfleischblutung und Retinalblutung (dieser Patient ohne Veränderungen am Koronarsystem!).

Bezogen auf eine Gesamtbehandlungsdauer von 390,25 Jahren trat eine Blutung in 17,73 Therapiejahren auf (vgl. Tab.19!).

11. Einstellung der Therapie

Da für die vorliegende Arbeit nur der Prothrombinwert (= Thromboplastinzeit nach Quick) bei stationärer Aufnahme zur Koronarangiographie zur Verfügung stand, kann über die tatsächliche Einstellung der Antikoagulantientherapie keine definitive Aussage gemacht werden. Nach diesem Wert ergäbe sich folgendes Bild:

Von 184 Patienten waren 2 (=1,09%) zu niedrig eingestellt (Prothrombinwert kleiner 15%), 32 (=17,39%) waren im therapeutischen Bereich eingestellt und 137 (=74,46%) lagen mit einem Quickwert über 25% oberhalb des therapeutischen Bereiches. 13 Patienten (=7,07%) befanden sich zum Zeitpunkt der Koronarangiographie in Therapiepause.

Beide zu niedrig eingestellte Patienten litten an einer hämodynamisch wirksamen Koronarerkrankung mit Stenosegrad IV im Koronarangiogramm. Von den 32 im therapeutischen Bereich eingestellten Patienten hatten 26 (=81,25%) eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (hiervon 15 (=46,88% der Gesamtgruppe) mit Stenosegrad IV), 2 (=6,25%) hatten eine hämodynamisch fraglich wirksame

Koronarerkrankung und 4 (=12,5%) keine wirksame Koronarerkrankung.

In der Gruppe der 137 oberhalb des therapeutischen Bereichs eingestellten Patienten wiesen 110 (=80,29%) eine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung auf (hiervon 72 (=52,55%) mit Stenosegrad IV), 6 (=4,38%) eine fraglich wirksame Koronarerkrankung und 21 (=15,33%) keine wirksame Koronarerkrankung (vgl. Tab. 20!).

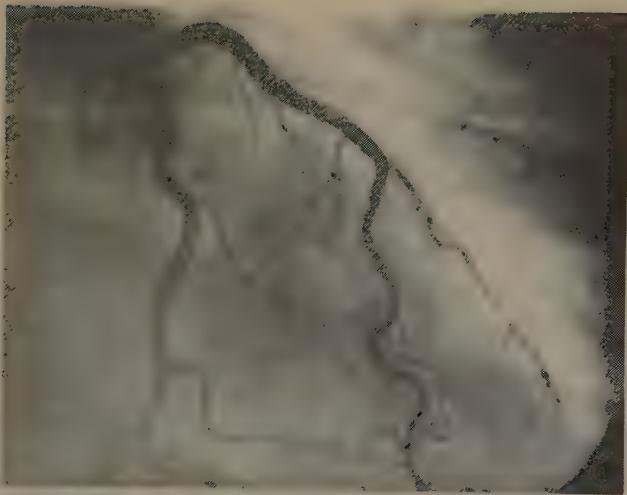
Tabelle 21 untersucht die Relation zwischen Einstellung der Antikoagulantientherapie und Reinfarktrate. Es findet sich in unserem Kollektiv nur eine geringfügige Erhöhung der Reinfarkthäufigkeit bei höheren Prothrombinwerten: Für Quickwerte unter 25% ergibt sich eine Reinfarktrate von 17,65%, für solche über 25% von 22,67%. Aus dem Gesamtkollektiv von 184 Patienten entwickelten 40 (=21,74%) einen Reinfarkt unter Antikoagulantien. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch von vornherein dadurch eingeschränkt, daß kein Einstellungsprofil betrachtet wurde, sondern nur ein einziger Prothrombinwert pro Patient untersucht werden konnte; dennoch fällt der große Anteil an sehr hohen Quickwerten auf.

Schließlich fragt sich noch, ob vielleicht das Auftreten von Komplikationen unter der Therapie mit Antikoagulantien einen Einfluß auf die Einstellung haben könnte. Es zeigt sich, daß von insgesamt 20 Patienten mit Komplikationen bei stationärer Aufnahme zur Koronarangiographie 18 einen Prothrombinwert über 25% aufwiesen. Da sich 2 Patienten in Therapiepause befanden, können von 18 zu betrachtenden Fällen 16 (=88,89%) als zu hoch eingestellt angesehen werden. Hiervon hatte nur einer keine wirksame Koronarerkrankung.

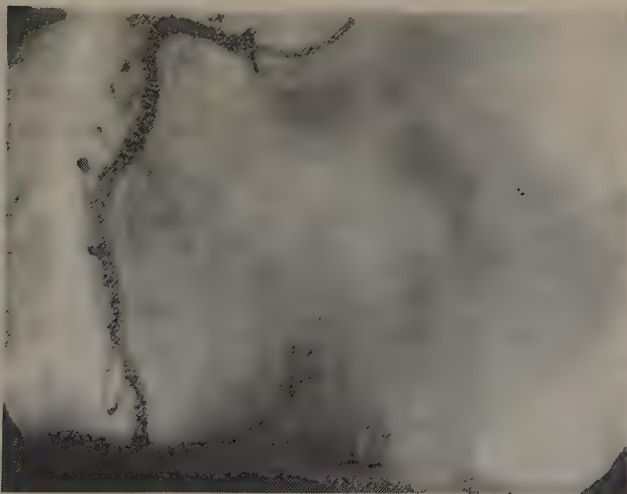
Anhang: Kasuistik

Fall 1: Der 37-jährige Patient kam zur koronaran-
giographischen Untersuchung, weil er seit zwei Jahren
an "Herzbeschwerden" litt. Diese bestanden in stechenden
bis ziehenden Schmerzen in der Herzgegend, die in un-
regelmäßigen Abständen und belastungsunabhängig auf-
traten. Vor einem Jahr wurde der Patient wegen eines
Herzinfarktverdachts stationär behandelt; seither nahm
er ständig gerinnungshemmende Medikamente ein. Der
Quickwert bei stationärer Aufnahme zur Koronarangio-
graphie betrug 23%. Komplikationen im Zusammenhang
mit der Antikoagulantientherapie waren nicht aufge-
treten.

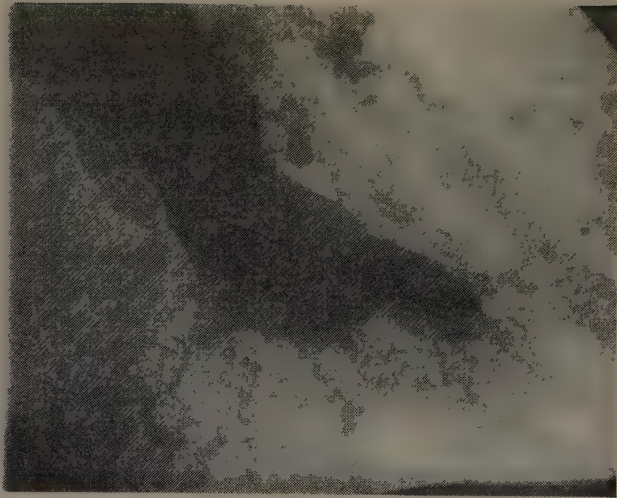
Das Koronarangiogramm zeigte einen Normalversorgungs-
typ mit geringen Konturunregelmäßigkeiten in der rechten
Kranzarterie; das Ventrikulogramm war völlig unauffällig.
Die Druckwerte betrugen in der Aorta 142 mm Hg systolisch
und 80 mm Hg diastolisch, im linken Ventrikel 150 mm Hg
systolisch, 0 mm Hg frühdiaastolisch und 10 mm Hg end-
diastolisch.



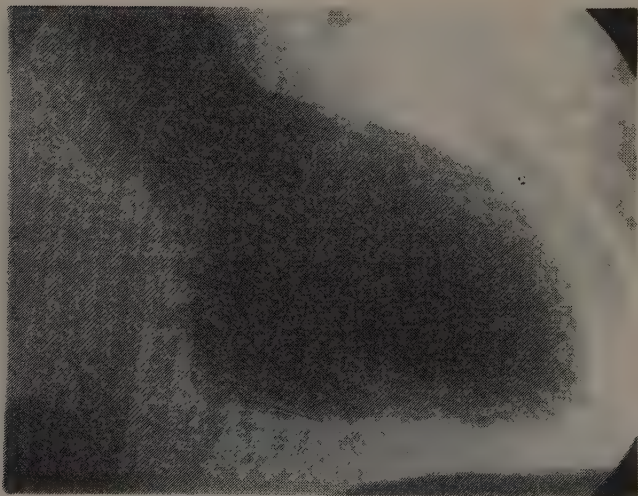
Fall 1: linke Kranzarterie (vgl.Text!)



Fall 1: rechte Kranzarterie (vgl.Text!)



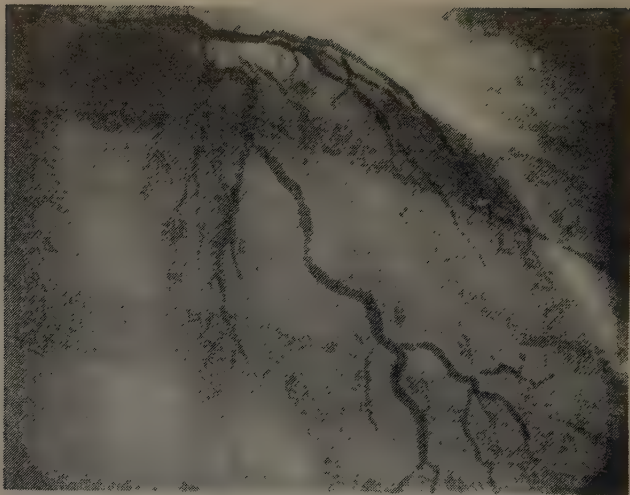
Fall 1: Ventrikulogramm, endsystolische Phase (vgl.Text!)



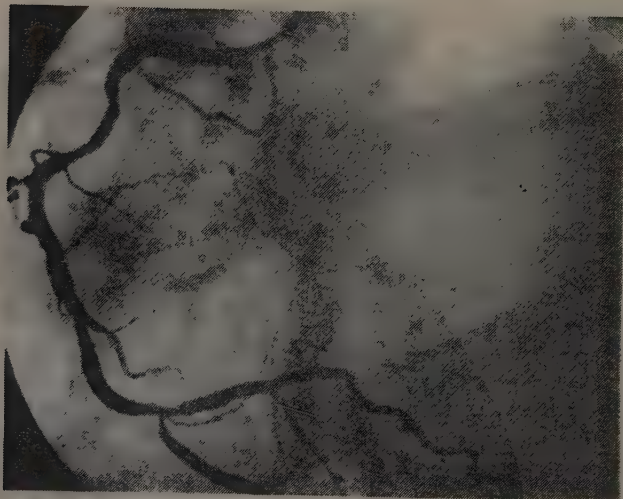
Fall 1: Ventrikulogramm, enddiastolische Phase (vgl.Text!)

Fall 2: Der 40-jährige Patient gab bei stationärer Aufnahme zur Koronarangiographie Herzbeschwerden von zweijähriger Dauer an; es handelte sich dabei um belastungsabhängige Schmerzattacken von wenigen Minuten Dauer, die hinter dem Brustbein lokalisiert und von starkem Druck- und Beklemmungsgefühl begleitet waren. Schon vor zweieinhalb Jahren - also noch vor dem Einsetzen regelmäßiger Anfälle - wurde er wegen eines Infarktverdachts zu Hause behandelt. Vor zwei Jahren erlitt der Patient einen Herzinfarkt, der stationär behandelt wurde; seither nahm er ständig gerinnungshemmende Medikamente ein. Der Verlauf der Antikoagulantientherapie war komplikationslos. Zehn Monate vor der Koronarangiographie ereignete sich schließlich ein weiterer Herzinfarkt, der wiederum stationär behandelt wurde. Der Patient war bis vor zwei Jahren starker Raucher.

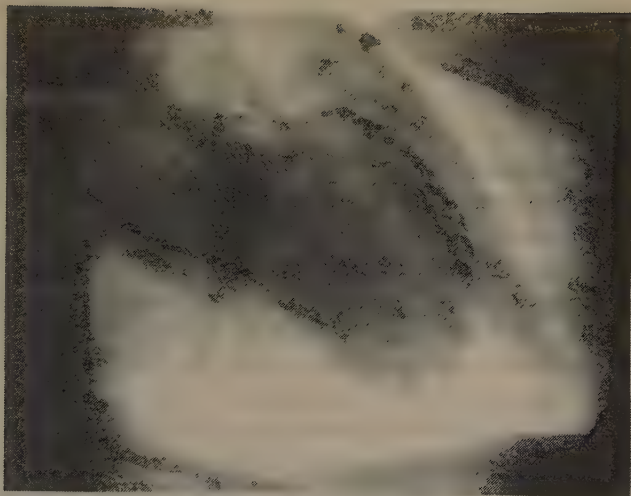
Der Quickwert bei Aufnahme zur Koronarangiographie betrug 35%. Das Koronarangiogramm zeigte einen Normalversorgungstyp mit stenosierenden Veränderungen in vier Gefäßen, wobei der Ramus descendens der linken Kranzarterie einen Verschuß aufwies, die rechte Kranzarterie und der Ramus circumflexus der linken Kranzarterie hochgradige Stenosen (Grad III); in der linken Kranzarterie fanden sich hämodynamisch nicht wirksame Veränderungen von Grad I. Das Ventrikulogramm zeigte eine Schwielenbildung im Vorderwandspitzenbereich. Die Druckwerte betrugen in der Aorta 150 mm Hg systolisch und 95 mm Hg diastolisch, im linken Ventrikel 150 mm Hg systolisch, 8 mm Hg frühdiastolisch und 22 mm Hg enddiastolisch.



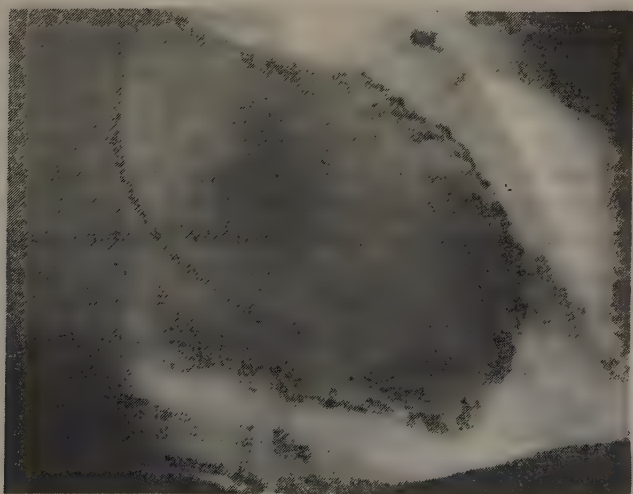
Fall 2: linke Kranzarterie (vgl.Text!)



Fall 2: rechte Kranzarterie (vgl.Text!)



Fall 2: Ventrikulogramm, endsystolische Phase (vgl.Text!)



Fall 2: Ventrikulogramm, enddiastolische Phase (vgl.Text!)

IV. Diskussion

Wie schon einleitend bemerkt, ist die Antikoagulantientherapie nach Herzinfarkt und Angina pectoris in der Literatur sehr umstritten.

Dies ist schon insofern nicht verwunderlich, als diese Behandlungsmethode keine im eigentlichen Sinn causale Therapie darstellt, sondern allenfalls vor Folgezuständen und Komplikationen einen gewissen Schutz zu geben vermag. Borden (10), Deutsch (15), Ehrlich (20) und Thiele (78) heben übereinstimmend hervor, daß die Infarktgenese im wesentlichen mit Wandveränderungen im Koronarsystem, mit einer gestörten Plättchenfunktion und nachfolgender Thrombozytenaggregation zusammenhängt und daß - im Gegensatz zu venösen Gefäßen - eine mit Fibrinbildung einhergehende Koronarthrombose im eigentlichen Sinn sicher von untergeordneter Bedeutung ist. Gross (28) betont überdies, daß sich pathologisch-anatomisch Thromben eher proximal einer Stenose in einem arteriosklerotischen Gefäß finden und daher eher als Folge denn als Ursache eines Herzinfarktes gelten können.

Hinsichtlich der Senkung der Infarktmortalität und der Infarktrezidivrate durch Antikoagulantien brachten klinische Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse (vgl. Tab. 23!). Aspenström (1), Gross (28), Hilden (33), Loeliger (42), Mc Michael und Parry (52) und Seaman (73) fanden keine signifikante Senkung der Infarktmortalität durch Antikoagulantien. Ebenso kamen die Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis des British Medical Research Council und die Veterans Administration in ihren klinischen Studien (89, 90, 88) zu dem Schluß, daß die Mortalität unter Antikoagulantienbehandlung nicht signifikant unter der einer unbehandelten Kontrollgruppe lag (in der Untersuchung des British

Medical Research Council hatte die Kontrollgruppe Antikoagulantien in so niedriger Dosierung erhalten, daß sie einem unbehandelten Kollektiv entsprach).

Aspenström (1) fand signifikante Unterschiede in der Mortalität nur zwischen Patienten, die er nach Russek (67) in Gruppen mit good risk und poor risk eingeteilt hatte; zwischen der behandelten und der unbehandelten Gruppe waren die Unterschiede nicht signifikant. Eine statistisch eindeutige Senkung der Mortalität ergaben die Studien von Wright (83) (von 22% auf 16%), die von Borchgrevink (7) (für Männer von 6,2% auf 0,7%) sowie eine Gemeinschaftsarbeit, die neun zwischen 1950 und 1965 entstandene Untersuchungen zusammenfaßt (91); doch bestand bei letzterer keine Übereinstimmung unter den beteiligten Autoren. Drapkin und Merskey (16) fanden eine signifikante Senkung der Mortalität von 31% auf 15% für Frauen unter 55 Jahre, die einen mäßig schweren Infarkt erlitten hatten, dagegen eine weitgehend fixe Mortalität von 16% für Männer. - In der vorliegenden Arbeit wurde die Mortalität unter Antikoagulantien nicht untersucht.

Bemerkenswert erscheint angesichts dieser widersprüchlichen Ergebnisse die Studie von Gifford und Feinstein (25); nach einer kritischen Prüfung der in den verschiedenen Arbeiten angewandten Methoden kommt sie zu dem Ergebnis, daß diejenigen Untersuchungen, die am meisten für die Antikoagulantientherapie zu sprechen scheinen, strengen statistischen Maßstäben am wenigsten genügen.

Auch hinsichtlich einer wirksamen Reinfarktprophylaxe durch Antikoagulantien werden in der Literatur unterschiedliche Ansichten geäußert. Loeliger (42, 43) sowie die Working Party (89, 90) fanden eine signifikante Senkung der Reinfarktrate, während Glueck (18) und

Seamann (73) zu dem Schluß kommen, daß die Antikoagulantientherapie auch in dieser Hinsicht ohne Effekt sei. Aspenström (1) konnte eine Reduktion der Reinfarktrate nur für Patienten mit poor risk feststellen.

In unserem eigenen Kollektiv traten insgesamt 147 Reinfarkte auf, 8 davon im antikoagulantienfreien Intervall; in 20 Fällen wurde erst nach einem Reinfarkt antikoaguliert, so daß (anamnestisch!) 119 Reinfarkte unter Antikoagulantienbehandlung verbleiben. Bezogen auf 390 Behandlungsjahre entspricht das einer Jahresrate von 30,5% (vgl. Tab. 11, 12, 13, 15!).

Gesichert scheint dagegen ein positiver Effekt der Antikoagulantien, der in der Verminderung thromboembolischer Komplikationen nach einem Infarkt besteht (Aspenström (1), Fischer (23), Glueck (27), Hilden (33), Honey und Truelove (35), Loeliger (42), Wright (83), Working Party (90)). Seaman allerdings findet nicht einmal diese Wirkung der Antikoagulantien bestätigt (73). Für die Gesamtmortalität freilich dürfte sie in der Tat kaum von Belang sein (Eliot (21), Glueck (27), Hilden (33)). Deutsch (15), Marx (50) und Murray (57) betonen das Risiko thromboembolischer Komplikationen, das schon durch die Bettlägerigkeit nach einem akuten Infarkt gegeben ist; so fand Murray (57) bei 34% der Infarktpatienten im akuten Stadium Beinvenenthrombosen. Die relativ neue Studie der Veterans Administration (88) erkennt weitere Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen in einer SGOT über 150E. (entsprechend einer größeren Ausdehnung des Infarktes), einem Alter über 60 Jahre und Herzinsuffizienz, auch sie findet eine deutliche Reduktion dieser Komplikationen unter Antikoagulantientherapie.

Zur Frage, ob Angina pectoris ohne vorausgegangenen Infarkt eine Indikation zur Antikoagulantientherapie sei,

bestehen wiederum unterschiedliche Auffassungen. Borchgrevink (7), Loeliger (43), Owren (60), Schweizer (64), Teicher (76) und Waaler (80) befürworten in diesem Fall den Einsatz gerinnungshemmender Medikamente, Aspenström (1) hält ihn nur zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen für sinnvoll, während Borden (10), Deutsch (15) und Mackinnon (48) seinen Nutzen bezweifeln; Borden (10) hebt überdies hervor, daß zunächst eine kontrollierte angiographische Studie notwendig sei, bevor über diese Frage entschieden werden könne. Für periphere arterielle Durchblutungsstörungen hat Schmidt (70) eine angiographische Vergleichsuntersuchung vorgenommen, die zu dem Ergebnis kommt, daß eine Antikoagulantientherapie zwar die Arteriosklerose nicht zu verhindern, wohl aber ihre Progredienz zu verzögern vermag.

Größere Einigkeit herrscht hinsichtlich des prophylaktischen Wertes von Antikoagulantien bei drohendem Infarkt (= Angina pectoris gravis) (Beamish und Storrie (2), Borchgrevink (7), Deutsch (15), Loeliger (43), Nager (58), Nichol (59), Schweizer (64), Teicher (76), Wood (82)). Borden (10) und Mackinnon (48) halten auch in diesem Fall die Effektivitätsevidenz für noch nicht erbracht.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in diesem Zusammenhang, daß Angina pectoris allein in der Praxis offenbar relativ selten als Indikation zur Antikoagulantientherapie betrachtet wird, da nur etwa 6% des Gesamtkollektivs Antikoagulantien unabhängig von einem Infarkt erhalten hatten, wobei ein Teil dieser Patienten sogar schon einen Infarkt einige Zeit vor dem Antikoagulationszeitpunkt erlitten hatte. Interessant scheint ferner, daß ein Drittel dieser Patienten keine hämodynamisch wirksamen Koronarveränderungen aufwies. Betrachtet man die Gesamtinzidenz pectanginöser Beschwerden, so traten nach der Anamnese Anfälle bei 22 Patienten des Gesamtkollektivs (=12%) auf, bei denen sich keine hämodynamisch

wirksamen organischen Veränderungen koronarangiographisch nachweisen ließen; davon ging die Anamnese in 9 Fällen (=4,9% des Gesamtkollektivs) über mehr als drei Jahre und wies in 16 Fällen (=8,7%) die typischen Symptome auf. Dies scheint die Aussage von Schweizer (64) zu relativieren, Schmerz im Oberkörper als alleiniges pectanginöses Symptom müsse zur Indikationsstellung genügen und eine Angiographie zum Beweis einer koronaren Herzkrankheit sei hierzu nicht erforderlich.

Nachdem also die Antikoagulantienbehandlung nach Angina pectoris und Herzinfarkt nach wie vor sehr umstritten ist, nimmt es nicht wunder, daß die meisten Autoren die Indikation zu dieser Therapie nur unter bestimmten Voraussetzungen bzw. für bestimmte Gruppen von Patienten stellen. Glueck (27) und Owren (61) schlagen vor, Antikoagulantien dann zu geben, wenn thromboembolische Komplikationen drohen (beispielsweise schon durch strikte Bettruhe nach einem Infarkt); etwas weiter gefaßte Bedingungen stellen Aspenström (1), Borden (10) und Holzknecht (35), die Antikoagulantien für poor-risk-Patienten im Sinne der Russekschen Kriterien (67) empfehlen; ganz ähnliche Kriterien gibt Marx (50) an.

Eine größere Zahl von Autoren kommt nach klinischen Studien zu der Auffassung, daß eine Antikoagulantientherapie nur für Männer unter 55 Jahren sinnvoll ist (Borchgrevink (7), Borden (10), Holzknecht (35), Lovell (46), Working Party (89). Owren (61) und die Collaborative Study (91) fanden einen größeren Nutzen für Patienten mit einer längeren Angina-pectoris-Anamnese. Hilden (33), Loeliger (44), Mc Michael und Parry (52) sowie Seaman (73) kommen zu dem Ergebnis, daß eine Antikoagulantienbehandlung bzw. zumindest eine Antikoagulantienlangzeittherapie (Loeliger (44)) nach Herzinfarkt nicht indiziert ist.

Beziehen wir nun die oben dargestellten Indikationsvoraussetzungen auf unser Patientenkollektiv, so zeigt sich, daß etwa 96% unserer antikoagulierten Patienten männlichen Geschlechts und etwa 81% unter 55 Jahre alt waren (vgl. Tab. 3 und 4!); in dieser Hinsicht kann also die Indikationsstellung als sehr gut bezeichnet werden. Thromboembolische Komplikationen traten (nach Anamnese) nicht auf, eine Unterteilung nach good risk und poor risk war anamnestisch nicht möglich. Eine Angina-pectoris-Anamnese von drei und mehr Jahren fand sich bei etwa einem Drittel unseres Gesamtkollektive (vgl. Tab. 7!).

Unter Hinzuziehung der koronarangiographischen Befunde kommt man jedoch zu dem Schluß, daß zumindest bei unserem Kollektiv diese Kriterien wohl nicht ganz ausreichen dürften: 15% unserer Patienten hatten keine oder hämodynamisch völlig unwirksame Veränderungen am Koronargefäßsystem, weitere 4% Veränderungen, deren hämodynamische Wirksamkeit nur fraglich ist. Bedenkt man, daß die Indikation bei den in Frage stehenden Krankheitsprozessen grundsätzlich umstritten ist, so ist sie im Falle dieser 19% ganz sicher nicht zu stellen.

Nachdem, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, die Antikoagulantientherapie bei Koronarprozessen hauptsächlich nach Herzinfarkten eingeleitet wird, erscheint es ganz besonders bemerkenswert, daß bei 35 von 266 anamnestisch zu eruierenden Infarkten koronarangiographisch keine organischen Veränderungen im Sinne einer hämodynamisch wirksamen Koronarerkrankung oder auch nur einer hämodynamisch fraglich wirksamen Koronarerkrankung vorlagen, obwohl die Diagnose Myokardinfarkt bei etwa einem Drittel dieser 35 Infarkte weitestgehend gesichert schien (vgl. Tab. 12 und 13!). Es muß dahingestellt bleiben, inwieweit zur Erklärung dieses erstaunlichen Befundes Rekanalisation,

Laborfehler oder andere Begleitumstände, die etwa zu einer Erhöhung der Serumenzyme führen könnten, in Frage kommen.

Es mag richtig sein, daß Antikoagulantien sich für Patienten, die jünger als 55 Jahre sind, günstiger auswirken; die vorliegende Untersuchung zeigt jedoch: Bei sehr jungen Patienten wächst die Wahrscheinlichkeit, daß kein organisches Substrat vorliegt, welches eine Behandlung mit Antikoagulantien hinlänglich begründen würde. So hatten von 17 Patienten unter 36 Jahren 8 keine hämodynamisch wirksamen Koronarveränderungen; unter 6 Patienten, die jünger als 30 Jahre waren, fanden sich 5 ohne stärkere organische Veränderungen (vgl. Tab. 4!).

Bezüglich der Dauer der Antikoagulation nach einem Herzinfarkt sind die meisten Autoren der Ansicht, daß sie über mehr als zwei bis drei Jahre hinaus nicht sinnvoll sei (Borden (10), Deutsch (15), Holzknecht (35), Lovell (46), Owren (61), Rasche (65), Working Party (89)); für eine Kurzzeitbehandlung (Dauer des Klinikaufenthaltes) sprechen sich Deutsch (15) (für good-risk-Patienten), Drapkin (16), Estes und Smith (22) und Merskey und Drapkin (59) aus. Teicher (76) befürwortet nach eingetretenem Infarkt und sogar schon bei drohendem Infarkt lebenslange Antikoagulation, ebenso Schweizer (64), obwohl er zugesteht, daß eine Wirkung über zwei Jahre hinaus nicht nachgewiesen ist.

In unserem Kollektiv betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum Zeitpunkt der Koronarangiographie 2,12 Jahre, sie war für Patienten mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung deutlich länger als für Patienten ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung (2,43 Jahre gegenüber 1,07 Jahre); 35 Patienten (also etwa 19%) waren länger als drei Jahre behandelt worden, davon allerdings nur zwei (1,09%) ohne hämodynamisch wirksame Koronarveränderungen (vgl. Tab. 5!).

Immer wieder diskutiert wird ein "Reboundphänomen"

(d.h. gehäuftes Auftreten von arteriellen Verschlüssen, darunter auch Reinfarkten) nach plötzlichem Absetzen von Antikoagulantien (Aspenström (1), Haan (31)); dagegen sind Anonymus (92), Michaels (56) und Seaman (73) der Ansicht, diesem Effekt würde zuviel Bedeutung beigemessen, bzw. er lasse sich überhaupt nicht nachweisen.

Wir fanden zwar bei insgesamt 15 Unterbrechungen die recht hohe Zahl von 8 Reinfarkten, doch war bis auf einen einzigen Fall das Zeitintervall zwischen Absetzen der Therapie und Reinfarkt so groß, daß von einem Reboundeffekt nicht gesprochen werden kann. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß von 8 Patienten, bei denen der Hausarzt die Therapie wegen Beschwerdefreiheit abgebrochen hatte, nach der Anamnese 6 einen Reinfarkt erlitten. Ferner scheint interessant, daß nur zweimal Blutungskomplikationen Ursache für das Absetzen der Therapie waren (vgl. Tab. 15 - 17!).

Insgesamt traten bei 184 Patienten 22 Blutungskomplikationen auf; bezogen auf 390,25 Behandlungsjahre entspricht das einer Blutung in 17,73 Therapiejahren.

Auch zur Frage der Blutungshäufigkeit unter Antikoagulantienbehandlung finden sich sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur; Aspenström (1) fand eine Blutung in 4,17 Therapiejahren, Borchgrevink (7) eine in 14,2 Therapiejahren. Hilden (33) nennt eine Blutungsinzidenz von 19%, Pastor (62) von bis zu 40% bei ambulanten Patienten! Nach der Studie der Working Party (89) erlitten während des Beobachtungszeitraums 7,5% der behandelten Patienten schwere und 24% leichtere Blutungen; Bjerkelund (4) erlebte bei 118 Patienten 4 tödliche Blutungen. Riedler (66), der sich speziell mit dem Problem der Blutungskomplikationen befaßte, kam bei 275 Patienten und 613 Behandlungsjahren zu einer Blutungsrate von 13%, dem entspricht eine Blutung alle

112 Blutungen bei 2000 ambulanten Patienten während 1200 Behandlungsjahren

Hämaturie		44
Blutung Magen-Darm		28
Blutung Haut und Subcutangewebe		15
Blutung Respirationstrakt		15
Blutung Zirkulationsorgane		3
Blutung Zentral-Nervensystem		7

1 Blutung in 11 Behandlungsjahren

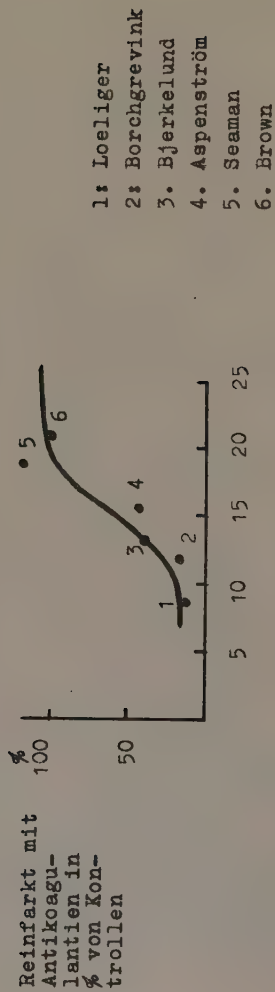
1 tödliche Blutung in 171 Behandlungsjahren

Abbildung 7: Blutungen bei Antikoagulantien - Dauertherapie
(nach Joeliger, 1961, zitiert in Koller (40))

12,7 Jahre, eine schwere Blutung alle 40 Jahre und eine tödliche Blutung alle 126 Behandlungsjahre; die Mortalität durch Antikoagulantien wird mit 2,5% angegeben.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit liegt der Schluß nahe, daß es doch zumindest sehr fragwürdig erscheinen muß, 19% eines behandelten Kollektivs einem doch nicht unerheblichen Risiko auszusetzen, ohne daß für diese Behandlung überhaupt eine objektivierbare Indikation bestünde. Allerdings erlitt von unseren 184 Patienten nur einer aus der Gruppe ohne hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung eine Blutung (in die Retina). Die insgesamt vergleichsweise niedrige Blutungsrate mag mit der relativ hohen Einstellung der Therapie bei einem Großteil unserer Patienten zusammenhängen. Was die Art der Blutungen angeht, fanden wir eine ganz ähnliche Verteilung wie Loeliger (45): Hämaturien sowie Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt waren am häufigsten (vgl. Tab. 19, 25; Abb. 7!).

Einmütigkeit in der Literatur herrscht im großen und ganzen darüber, daß eine ausreichende Verlängerung der Prothrombinzeit unabdingliche Voraussetzung für den Nutzen einer Antikoagulantientherapie ist (Holzknecht (35), Loeliger (42), Marx (50), Rasche (65), Working Party (89)). Glueck (27) betont, daß bei zu hoher Einstellung auch die Zahl der thromboembolischen Komplikationen nicht vermindert wird und Borchgrevink (7) vergleicht in seiner Studie Intensivbehandlung mit "gemäßigter" Behandlung, wobei sich zeigt, daß hoch eingestellte Patienten keinen Vorteil vor überhaupt nicht behandelten haben. Conrad (13), Fischer (24) und Waaler (80) sind dagegen der Auffassung, das Ausmaß der Antikoagulation sei von untergeordneter Bedeutung. Abbildung 8 gibt die Abhängigkeit der Reinfarktrate von der Intensität der Behandlung bei verschiedenen Autoren wieder.



Thrombotest in Prozent

Abbildung 8: Reinfarkthäufigkeit und Intensität der Langzeitantikoagulantientherapie (nach Loeliger, zitiert in Koller (40)). 10% Thrombotest entsprechen ca. 24% der Quickschen Originalmethode

Für unser Kollektiv ergäbe sich - will man von dem einen uns zur Verfügung stehenden Prothrombinwert auf die Einstellung insgesamt schließen - ein sehr ungünstiges Bild: 71 von 184 Patienten (=38,6%) hatten zur Zeit der Koronarangiographie einen Quickwert von über 40%, rund 74,5% einen von über 25%. 27 Patienten aus dieser Gruppe (rund 14,7% des Gesamtkollektivs) wiesen keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung auf; bei ihnen bestand also weder eine (koronar-angiographisch verifizierbare) Indikation zur Antikoagulantientherapie, noch wurde diese richtig durchgeführt. Dagegen waren 6 von 32 Patienten mit Quickwerten von 15 bis 25% zwar richtig eingestellt, zeigten aber ebenfalls keine eine Antikoagulantientherapie begründende objektive organische Veränderungen (vgl. Tab. 20!).

Die Tatsache, daß von 18 Patienten mit Blutungskomplikationen 16 (88,89%) zu hoch eingestellt waren (davon 9 mit Quickwerten über 50%), scheint dafür zu sprechen, daß ein Blutungsereignis die Einstellung zu höheren Werten hin beeinflußt; jedoch sind hier die Zahlen für definitive Schlüsse zu klein (vgl. Tab. 21!).

V. Zusammenfassung

In 36 Fällen (34 Männer und 2 Frauen) des untersuchten Kollektivs von 184 Patienten (19,57%) war die wegen Angina pectoris oder eines Myokardinfarktes gestellte Indikation zur Antikoagulantientherapie koronarangiographisch nicht zu objektivieren. Bei 30 dieser Patienten wurde die Behandlung nach einem angeblichen Herzinfarkt eingeleitet, das Durchschnittsalter lag mit 42,28 Jahren unter dem der Gruppe mit hämodynamisch wirksamer Koronarerkrankung. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 1,07 Jahre und war damit kürzer als für Patienten mit angiographisch verifizierter Koronarerkrankung (2,43 Jahre).

21 Patienten hatten überhaupt keine Veränderungen im Koronarangiogramm, 7 lediglich solche mit Stenosegrad I; 8 Patienten zeigten den maximalen Stenosegrad II. Die Zahl der betroffenen Gefäße ging mit dem Stenosegrad parallel; von 7 Patienten mit Stenosegrad I hatten 4 Veränderungen in nur einem einzigen Gefäß, unter 8 Patienten mit Stenosegrad II fanden sich bei 4 Veränderungen in zwei Gefäßen.

Von 28 Patienten, die keine hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung aufwiesen, gaben in der Anamnese 15 pectanginöse Beschwerden an (davon 11 typische), 23 einen Infarkt, 3 zwei Infarkte und 2 drei Infarkte (insgesamt also 35 Infarkte); unter den 8 Patienten mit fraglich wirksamer Koronarerkrankung fanden sich in der Anamnese bei 7 pectanginöse Beschwerden (davon typische bei 5), sechs mal ein Infarkt und ein mal zwei Infarkte (insgesamt also 7 Infarkte). Es fragt sich mithin, ob pectanginöse Anfälle allein oder auch eine Infarktdiagnose hinreichende Indikationen für eine Antikoagulantientherapie sein können, insbesondere wenn man

bedenkt, daß bei 16 von den in Frage stehenden 42 Infarkten die Diagnose klinisch maximal gesichert schien.

Unterbrochen wurde die Therapie bei 2 Patienten ohne objektive wirksame Koronarveränderungen (bei einem nach Maßgabe des Hausarztes wegen Beschwerdefreiheit, bei einem weiteren, weil der Prothrombinwert schlecht einstellbar war); einer davon erlitt während des antikoagulantienfreien Intervalls angeblich einen Reinfarkt.

In 11 Fällen ohne hämodynamisch wirksame Koronar-gefäßveränderungen bestand eine relative Kontraindikation; diese Patienten erhielten also Antikoagulantien ohne objektive Indikation, und obwohl bei ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestand. Effektiv trat allerdings nur bei einem ohne Grund antikoagulierten Patienten eine Blutung ein und zwar in die Retina; eine Kontraindikation bestand in diesem Fall nicht.

21 Patienten erhielten Antikoagulantien - wie wir meinen - unnötigerweise und waren zudem vermutlich insuffizient eingestellt, 6 Patienten dagegen lagen immerhin mit ihrem Quickwert im therapeutischen Bereich, auch wenn sie ohne objektive Indikation unter Antikoagulantien standen.

Wir kommen demnach zu dem Schluß, daß die Indikation zur Antikoagulantientherapie in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz der Patienten mit Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris ohne Berechtigung gestellt wird, zumindest ohne entsprechende objektivierbare organische Veränderungen.

Tabelle 26 gibt einen Überblick über den Anteil unseres Patientenkollektivs, bei dem die Antikoagulantientherapie optimal indiziert war und auch optimal durchgeführt wurde. Bei 36 von 184 Patienten (19,57%) bestand -

wie schon oben bemerkt - keine ausreichende Indikation; von den verbleibenden 148 Patienten waren - nach unseren Werten - 110 zu hoch eingestellt (59,78% des Gesamtkollektivs) und zwei zu niedrig eingestellt (1,09% des Gesamtkollektivs). Von den 36 nun noch zu betrachtenden Patienten hatten 8 eine Kontraindikation (4,35% des Gesamtkollektivs), und bei 3 der schließlich verbleibenden 28 Patienten traten im Verlauf der Behandlung Komplikationen auf (1,63% des Gesamtkollektivs). Somit bestand nur bei 25 von 184 (13,58%) antikoagulierten Patienten eine ausreichende Indikation ohne Kontraindikation, und die Therapie wurde komplikationsfrei und bei optimaler Einstellung durchgeführt.

Dies stimmt umso bedenklicher, als der Wert dieser Therapie bei den in Frage stehenden Indikationen ohnehin umstritten ist (Russek spricht von einem "Mythos" der Antikoagulantientherapie (68)). Es wäre sicherlich übertrieben, bei allen Patienten eine koronarangiographische Untersuchung als Voraussetzung für den Einsatz von Antikoagulantien zu fordern; doch - die Ergebnisse dieser Untersuchung scheinen es zu unterstreichen - sollte man die Indikation hierzu keineswegs eilfertig stellen, sondern vielmehr im Einzelfall - und hierüber besteht auch in der Literatur weitgehende Einmütigkeit - Risiko und möglichen Nutzen genau kalkulieren.

VI. Tabellen

	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
Antikoagulation unabhängig von Infarktereignis	3	4	4	11
Antikoagulation nach erstem Infarktereignis	59	64	30	153
Antikoagulation nach Reinfarkt	6	12	2	20
Summe	68	80	36	184

Tabelle 2: Zeitpunkt der Antikoagulation und Schweregrad
des koronaren Geschehens

MÄNNLICH	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
Antikoagulation unabhängig von Infarkt ereignis	3	4	3	10
Antikoagulation nach erstem Infarkt ereignis	56	62	29	147
Antikoagulation nach Reinfarkt	6	12	2	20
Summe	65	78	34	177
WEIBLICH	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
Antikoagulation unabhängig von Infarkt ereignis	0	0	1	1
Antikoagulation nach erstem Infarkt ereignis	3	2	1	6
Antikoagulation nach Reinfarkt	0	0	0	0
Summe	3	2	2	7

Tabelle 3: Zeitpunkt der Antikoagulation und Schweregrad
des koronaren Geschehens: Geschlechtsverteilung

Alter zur Zeit der Koronar- angiographie	Antikoagula- tion unab- hängig von In- farktereignis	Antikoagula- tion nach erstem Infarkt- ereignis	Antikoagu- lation nach Reinfarkt	Summe
25 - 30	0	0	0	0
31 - 35	0	1	0	1
36 - 40	0	9	0	9
41 - 45	1	8	2	11
46 - 50	1	15	0	16
51 - 55	1	14	2	17
56 - 60	0	4	1	5
61 - 65	0	6	1	7
66 - 70	0	2	0	2
Summe	3	59	6	68

Tabelle 4 a: Altersverteilung und Zeitpunkt der Antikoagulation
bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Alter zur Zeit der Koronar- angiographie	Antikoagula- tion unab- hängig von In- farktereignis	Antikoagula- tion nach erstem In- farktereignis	Antikoagula- tion nach Reinfarkt	Summe
25 - 30	0	1	0	1
31 - 35	1	6	0	7
36 - 40	0	6	2	8
41 - 45	0	15	3	18
46 - 50	3	14	1	18
51 - 55	0	8	3	11
56 - 60	0	11	2	13
61 - 65	0	3	1	4
66 - 70	0	0	0	0
Summe	4	64	12	80

Tabelle 4 b: Altersverteilung und Zeitpunkt der Antikoagulation
bei Patienten mit Koronarerkrankung

Alter zur Zeit der Koronar- angiographie	Antikoagula- tion unab- hängig von In- farktereignis	Antikoagula- tion nach erstem In- farktereignis	Antikoagula- tion nach Reinfarkt	Summe
unter 25	0	1	0	1
25 - 30	0	4	0	4
31 - 35	0	3	0	3
36 - 40	0	7	0	7
41 - 45	2	4	0	6
46 - 50	0	5	1	6
51 - 55	2	4	1	7
56 - 60	0	2	0	2
61 - 65	0	0	0	0
66 - 70	0	0	0	0
Summe	4	30	2	36

Tabelle 4 c: Altersverteilung und Zeitpunkt der Antikoagulation
bei Patienten ohne nachweisbare hämodynamisch
wirksame Koronarerkrankung

Behandlungsdauer bis zur Koronar- angiographie in Jahren	Koronare Herzkrank- heit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
0 - 0,5 incl.	17	32	18	67
0,5 - 1,0 "	10	19	8	37
1,0 - 1,5 "	9	7	3	19
1,5 - 2,0 "	10	6	2	18
2 - 3 "	1	4	3	8
3 - 4 "	7	6	0	13
4 - 5 "	8	0	1	9
5 - 6 "	2	2	1	5
6 - 7 "	2	3	0	5
7 - 8 "	0	1	0	1
8 - 9 "	2	0	0	2
9 - 10 "	0	0	0	0
über 10 "	0	0	0	0
Summe	68	80	36	184

Tabelle 5: Schweregrad des koronaren Geschehens und effektive Behandlungsdauer

	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
typische Angina pectoris	27	33	16	76
atypische Angina pectoris	30	27	6	63
keine Angina pectoris	11	20	14	45
Summe	68	80	36	184

Tabelle 6: Angina-pectoris-Anamnese und Schweregrad des koronaren Geschehens

Dauer der pectanginösen Beschwerden in Jahren	Koronare Herzkrank- heit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
0 - 0,5 incl.	1	2	0	3
0,5 - 1,0 "	7	14	3	24
1 - 3 "	16	20	10	46
über 3	33	24	9	66
Summe	57	60	22	139

Tabelle 7 a: Dauer der pectanginösen Beschwerden und Schweregrad des koronaren Geschehens

Dauer der pectanginösen Beschwerden in Jahren	typische Angina pectoris	atypische Angina pectoris	Summe
0 - 0,5 incl.	3	0	3
0,5 - 1,0 "	20	4	24
1 - 3 "	27	19	46
über 3	26	40	66
Summe	76	63	139

Tabelle 7 b: Dauer und Typus der pectanginösen Beschwerden

A N G I O G R A P H I E B E F U N D									
hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung				hämodynamisch fraglich wirksame Koronarerkrankung			keine häm. wirks. KE		
	IV	3 x III	2 x III	1 x IIII	3 x II	2 x II	1 x II	I bzw. 0	
maximaler Stenosegrad									
Antikoagulation unabhängig von Infarkt ereignis	3	1	2	1	0	0	2	2	
Antikoagulation nach erstem Infarkt ereignis	82	3	10	28	1	1	4	24	
Antikoagulation nach Reinfarkt	10	5	1	2	0	0	0	2	
Summe	95	9	13	31	1	1	6	184	

Tabelle 8: Zeitpunkt der Antikoagulation und Angiographiebefund

Zahl der betroffenen Koronargefäße	Koronare Herzkrankheit	Koronar - erkrankung	hämodyn.wirksame Koronarerkr. nicht nachzuweisen	Summe
4	32	25	2	59
3	24	34	2	60
2	11 ^x	12	6	29
1	1	9	5	15
0	0	0	21	21
Summe	68	80	36	184

Tabelle 9: Zahl der betroffenen Koronargefäße und Schweregrad des koronaren Geschehens

^x bei einem Patienten dieser Gruppe wurde die linke Kranzarterie nicht angiographiert

A N G I O G R A P H I E B E F U N D									
Zahl der be- troffe- nen Gefäße	häodynamisch wirksame Koronarerkrankung				häodynamisch fraglich wirksame Koronarer- krankung			keine häm. wirks. KE	Summe
	IV	3 x III	2 x III	1 x III	3 x II	2 x II	1 x II		
4	46	4	6	1	1	0	1	0	59
3	32	5	7	14	0	0	1	1	60
2	14 ^x	0	0	9	0	1	3	2	29
1	3	0	0	7	0	0	1	4	15
0	0	0	0	0	0	0	0	21	21
Summe	95	9	13	31	1	1	6	28	184

Tabelle 10: Zahl der betroffenen Gefäße und maximaler Stenosegrad im Koronarangiogramm
^x bei einem Patienten wurde die linke Kranzarterie nicht dargestellt

Infarkt zahl nach Anamnese	A N G I O G R A P H I E B E F U N D										Summe
	hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung					hämodynamisch fraglich wirksame Koronarer- krankung				keine häm. wirks. KE	
	IV	3 x III	2 x III	1 x III		3 x II	2 x II	1 x II	I bzw. 0		
4	4	1		0		0	0	0	0		5
3	7	0	1	1		0	0	0	2		11
2	27	5	5	6		0	0	1	3		47
1	57	2	7	24		1	1	4	23		119
0	0	1	0	0		0	0	1	0		2
Summe	95	9	13	31		1	1	6	28		184

Tabelle 11: Infarkthäufigkeit und Angiographiebefund

Infarkte pro Patient nach Anamnese	Patienten mit dieser Zahl von Infarkten	mit hämo- dyn. wirk- samer Ko- ronarerkr.	mit frag- lich wirk- samer Ko- ronarerkr.	ohne wirksame Koronarer- krankung	Gesamtzahl der Infarkte	mit maximal gesicherter Diagnose
4	5	5	0	0	20	14
3	11	9	0	2	33	19
2	47	43	1	3	94	54
1	119	90	6	23	119	70
0	2	1	1	0	---	--
Summe	184	148	8	28	266	157

Tabelle 12: Infarkthäufigkeit und -diagnose

	Gesamtzahl: Patienten	Gesamtzahl: Infarkte	Infarkte mit maximal gesicherter Diagnose
häodynamisch wirksame Koronarer- krankung	148 ^x	223	141
häodynamisch fraglich wirk- same Koronar- erkrankung	8 ^x	8	5
häodynamisch unwirksame Koronarer- krankung	28	35	11
Summe	184	266	157

Tabelle 13: Koronarbefund und Infarktdiagnose

^x je ein Patient ohne Infarkt

	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
Gesamt anzahl	68	80	36	184
Stenosegrad III im Angiogramm	0	53	0	53
Stenosegrad IV im Angiogramm	68	27	0	95
Aneurysma bei Stenosegrad III nachgewiesen	0	30	0	30
Aneurysma bei Stenosegrad IV nachgewiesen	43	13	0	56
Aneurysma ohne hämodynamisch wirksame Koro- närerkrankung	0	0	2	2
Summe der Aneurysmen	43	43	2	88

Tabelle 14: Aneurysmenhäufigkeit und Schwere des koronaren Geschehens

Unterbrechungs- grund	Meinung des Hausarztes (Beschwerde- freiheit)	größere Operation	Blutungs- komplika- tion	Kontra- indikation	Quickwert schlecht einstellbar	Summe	Reinfarkt während des Unter- brechungs- intervalls
Koronare Herzkrankheit	4	1	2	1	0	8	5
Koronar- erkrankung	3	1	0	0	1	5	2
hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	1	0	0	0	1	2	1
Summe	8	2	2	1	2	15	8
Reinfarkt während des Unterbrechungs- intervalls	6	1	1	0	0	8	

Tabelle 15: Schweregrad des koronaren Geschehens und Gründe zur Unterbrechung der Antikoagulantientherapie

Unterbrechungs- grund	Meinung des Hausarztes (Beschwerde- freiheit)	größere Operation	Blutungs- komplikation	Kontra- indikation	Quickwert schlecht einstellbar	Summe
0 - 0,5 incl.	1	2	1	1	0	5
0,5 - 1,0 "	1	0	0	0	0	1
1,0 - 1,5 "	1	0	0	0	1	2
1,5 - 2,0 "	2	0	0	0	1	3
2 - 3 "	0	0	1	0	0	1
3 - 4 "	0	0	0	0	0	0
4 - 5 "	1	0	0	0	0	1
über 5 "	2	0	0	0	0	2
Summe	8	2	2	1	2	15

Tabelle 16: Unterbrechungsdauer in Jahren und Unterbrechungsgründe

therapiefreies Intervall bis zum Reinfarkt in Jahren	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
0 - 0,5 incl.	1	1	0	2
0,5 - 1,0 "	1	0	0	1
1,0 - 1,5 "	0	0	0	0
1,5 - 2,0 "	1	1	0	2
2 - 3 "	1	0	0	1
3 - 4 "	0	0	0	0
4 - 5 "	0	0	0	0
über 5 "	1	0	1	2
Summe	5	2	1	8

Tabelle 17: Unterbrechungsdauer bis zum Reinfarkt und Schweregrad des koronaren Geschehens

Relative Kontra- indikation	Ulcus anamnese	Hepato- pathie	Hyper- tonie	Summe	Reinfarkt trotz Antikoagu- lation
Koronare Herzkrankheit	5	2	12	19	9
Koronar- erkrankung	6	1	13 ^x	20	6
hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	2	1	8	11	1
Summe	13	4	33	50	16
Reinfarkt trotz Anti- koagulation	3	1	12	16	

Tabelle 18: Schweregrad des koronaren Geschehens, relative Kontraindikation und Reinfarkthäufigkeit

^x bei einem Patienten dieser Gruppe bestand zusätzlich eine Ulcusanamnese

	BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN								Summe der Patienten mit Blutungskomplikationen	Chirurgische Intervention	Summe der Patienten mit Komplikationen	ohne Komplikationen	Gesamtsumme
	Hämaturie	Magen-Darm-Blutung	Muskel-Blutung	Haut-Blutung	Vaginal-Blutung	Epistaxis	Zahnfleisch-Blutung	Retinal-Blutung	Hämatoperikard				
Koronare Herzkrankheit	8	0 ^x (+2)	1	0	1	1	0	0	1	1	13	55	68
Koronar-erkrankung	0	1 ^x (+1)	2	1	1	0	1	0	0	0	6	74	80
hämodyn.wirksame Koronarerkr. nicht nachzuweisen	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	35	36
Summe	8	1	3	1	2	1	1	1	1	1	20	164	184

Tabelle 19: Schweregrad des koronaren Geschehens und Komplikationen der Antikoagulantientherapie

x Doppelblutungen : 1. Hämaturie + Magen-Darm-Blutung
 2. Hautblutung + Magen-Darm-Blutung
 3. Vaginalblutung + Magen-Darm-Blutung

A N G I O G R A P H I E B E F U N D									
	hämodynamisch wirksame Koronarerkrankung				hämodynamisch fraglich wirksame Koronar- erkrankung			keine häm. wirks. KE	Summe
	IV	3 x III	2 x III	1 x III	3 x II	2 x II	1 x II		
maximaler Stenosegrad									
niedrig eingestellt (Quickwert: kleiner 15%)	2	0	0	0	0	0	0	0	2
im therapeuti- schen Bereich eingestellt (Quick: 15%-25%)	15	3	2	6	0	0	2	4	32
hoch einge- stellt (Quickwert: größer 25%)	72	5	10	23	1	1	4	21	137
Therapiepause zur Zeit der Koronar- angiographie	6	1	1	2	0	0	0	3	13
Summe	95	9	13	31	1	1	6	28	184

Tabelle 20: Therapieeinstellung und Angiographiebefund

Quickwert zur Zeit der Angiographie	Anzahl	Reinfarkte unter Antikoagulantientherapie	Reinfarktrate in Prozent
kleiner 15%	2	0	0
15% - 20%	8	1	12,5
21% - 25%	24	5	20,83
26% - 30%	14	3	21,43
31% - 35%	33	4	12,12
36% - 40%	19	6	31,58
41% - 100%	84 ^x	21 ^{xx}	25,35
Summe	184	40	21,74

Tabelle 21: Therapieeinstellung und Reinfarktrate

^x davon 13 Patienten in Therapiepause

^{xx} davon 3 Patienten in Therapiepause

Quickwert zur Zeit der Angio- graphie	Koronare Herzkrankheit	Koronar- erkrankung	hämodyn.wirk- same Koronar- erkr. nicht nachzuweisen	Summe
unter 15%	1	0	0	1
15% - 25%	0	1	0	1
über 25%	12 ^x	5 ^x	1	18
Summe	13	6	1	20

Tabelle 22: Therapieeinstellung und Schweregrad des koronaren Geschehens bei Patienten mit Komplikationen

^x je ein Patient befindet sich in Therapiepause

Autoren	Dicu- marol	Kon- trolle	Signi- fikanz
Bjerkelund 1957	20,5	35,5	++
Manchester 1957	8,0	42,0	+
Medical Research Council 1959	11,0	17,0	-
Brown et al. 1961	24,3	8,8	-
Hilden et al. 1961	23,0	25,0	-
Aspenström et al. 1964	42,0	54,0	+
Schnaper 1966	16,0	22,0	+
Loeliger et al. 1967	4,8	7,2	-
Ebert et al. 1969	31,0	32,5	+
Seaman et al. 1969	21,5	21,0	-
Meuwissen et al. 1969	1,5	11,4	++

Tabelle 23: Erfolgsbeurteilung der Antikoagulantien-
Langzeitbehandlung beim Herzinfarkt
(nach Holzknecht (35), ergänzt):
Infarktmortalität in Prozent

Autoren	Zahl der Fälle	Dauer der Behandlung (Monate)	Zahl der Blutungen	Tödliche Blutungen
Keyes 1953	200	6 - 24	31	--
Lund 1953	19	2 - 16	3	--
Owren 1953	79	12 - 36	6	--
Beaumont 1954	85	6 - 132	12	--
Nichol 1954	1091	3 - 100	220	6
Owren 1954	247	6 - 60	19	1
Suzman 1955	82	3 - 76	12	2
Muri 1956	67	- 40	4	--
Waalder 1956	275	6 - 60	51	3
Aschenbrenner 1955	192	--	22	1
Capelli 1959	50	--	6	--
Ensor 1959	268	12 - 120	58	--
Hilden 1961	371	--	70	--

Tabelle 24: Häufigkeit von Blutungen während der Behandlung mit Antikoagulantien (nach Deutsch, modifiziert Bjerkelund, zitiert in Haan (31))

	männlich	weiblich
Urogenitalsystem	30	33,5
Haut	23	26,5
Gastrointestinaltrakt	19	14,5
Respirationstrakt	11,5	14,5
Zentral-Nervensystem	12,5	7,0
Bewegungsapparat	2,5	2,5
Kreislaufsystem	1,5	1,5

Tabelle 25: Blutungskomplikationen bei 2000 Patienten in einer Behandlungszeit von 1200 Jahren in % der Gesamtzahl der Patienten (nach Loeliger (45))

	Anzahl	prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Gesamtkollektiv	184	100
keine hämodynamisch wirksame Koronarer- krankung nachzuweisen	36	19,57
zu hoch Therapieeinstellung	110	59,78
zu niedrig	2	1,09
Kontraindikationen	8	4,35
Komplikationen	3	1,63
optimal indizierte und durchgeführte Antikoagulation	25	13,58

Tabelle 26: Übersicht über den Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, bei dem die Antikoagulantientherapie optimal indiziert und durchgeführt war

VII. Literaturverzeichnis

1. G. Aspenström und K. Korsan-Bengtson:
A double blind study of dicoumarol prophylaxis in
coronary heart disease.
Acta medica scandinavica 176 (1964), S. 563 - 575
2. R.E. Beamish und V.M. Storrie:
Impending myocardial infarction. Recognition and
management.
Circulation 21 (1960), S. 1107 - 1115
3. D.T. Beer und B. Ghitman:
Embolization from the atria in arteriosclerotic
heart disease.
Journal of the American medical Association 177
(1961), S. 287 - 291
4. C.J. Bjerkelund:
The effect of long-term treatment with dicoumarol
in myocardial infarction.
Acta medica scandinavica Suppl. 330 (1957), S. 1
5. C. J. Bjerkelund:
The effectiveness of anticoagulant prophylaxis
after myocardial infarction.
in: Anticoagulants and fibrinolysins (R.L. Mac Millan
und J.F. Mustard, Hrg.), S. 266
Philadelphia 1961
6. J. Börngen:
Zur Langzeittherapie mit Antikoagulantien.
Therapie der Gegenwart 109 (1970), S. 1248 - 1250
7. C.F. Borchgrevink:
Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris
and myocardial infarction.
Acta medica scandinavica 359 (1960), S. 52

8. C.F. Borchgrevink:
Long-term anticoagulant treatment in angina pectoris.
A follow-up study.
Lancet 1 (1962), S. 449
9. C.F. Borchgrevink:
Long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction.
British medical Journal 2 (1970), S. 237
10. C.W. Borden:
The current status of therapy with anticoagulants.
Medical clinics of North America 56 (1972),
S. 235 - 253
11. H. Braunsteiner:
Antikoagulantientherapie
Deutsche medizinische Wochenschrift 97 (1972)
S. 584
12. K.W.G. Brown et al.:
Failure of anticoagulant prophylaxis after myocardial infarction.
in: Anticoagulants and fibrinolytics (R.L. Mac Millan und J.F. Mustard, Hrg.), S. 259
Philadelphia 1961
13. F.G. Conrad und N.O. Rothermick:
A clinico-pathological study of acute myocardial infarction and the role of anticoagulant therapy.
Archives of internal Medicine 103 (1959),
S. 421 - 435
14. L. L. Conrad et al.:
A double blind study of the effectiveness of long-term anticoagulant therapy in myocardial infarction.

in: Anticoagulant therapy in ischemic heart disease
(E.S. Nichol, Hrsg.), S. 221
London, New York 1965

15. E. Deutsch:

Indikationen und Gefahren der Antikoagulantien-
behandlung.
Wiener medizinische Wochenschrift 29 (1965),
S. 595 - 599

16. A. Drapkin et al.:

Anticoagulant therapy after acute myocardial
infarction; relations of therapeutic benefit to
patient's age, sex and severity of infarction.
Journal of the American medical Association 222
(1972), S. 541 - 548

17. R.D. Eastham:

Anticoagulant therapy in myocardial infarction.
New England Journal of medicine 281 (1969),
S. 1425

18. R.V. Ebert:

Use of anticoagulants in acute myocardial infarction.
Circulation 45 (1972), S. 903 - 910

19. H. Egli:

Blutgerinnung, Gerinnungsuntersuchungen, Antikoa-
gulantienbehandlung.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 53 (1964)
S. 803 - 810

20. F.C. Ehrlich:

Low incidence of coronary thrombosis in myocardial
infarction.
Archives of Pathology 78 (1964), S. 432

21. R.S. Eliot et al.:

The low incidence of coronary thrombosis: a poor
target for long-term anticoagulants.

- Geriatrics 26 (1971), S. 152 - 157
22. J.W. Estes und D.L. Smith:
The summary retrospective assessment of anti-coagulants in myocardial infarction.
American Journal of medical Science 251 (1966),
S. 249 - 254
23. F. Fischer:
Pathology of coronary occlusion with special
reference to anticoagulant medication.
Kopenhagen 1963
24. M. Fischer:
Therapie mit Antikoagulantien (Möglichkeiten und
Grenzen).
Medizinische Welt 13 (1970) S. 534 - 539
" " 14 (1970) S. 620 - 626
25. R.H. Gifford und A.R. Feinstein:
A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction.
New England Journal of Medicine 280 (1969), S. 351 - 357
26. J.S. Gilson:
Anticoagulants in infarction.
The Journal of the American medical Association 226
(1973) S. 1010
27. H.J. Glueck et al.:
The prevention of thromboembolic complications in
myocardial infarction by anticoagulant therapy.
Circulation 13 (1956), S. 884 - 895
28. H. Gross et al.:
Anticoagulant therapy in myocardial infarction:
an overview of methodology.
American Journal of medicine 52 (1972), S. 421 - 424
29. R. Gross und W. Schrank:
Kapillarschädigung und Prothrombinkomplex unter
Cumarinen.
Medizinische Welt 28 (1965), S. 1543 - 1547

30. R. Gross:
Für und wider die Antikoagulantien, für und
wider die Thrombolyse.
Der Internist 10 (1969), S. 1 - 2
31. G. Haan und V. Tilsner:
Einwände gegen die Antikoagulantientherapie im
Vergleich zu ihrem Nutzen.
Medizinische Welt 26 (1965), S. 1432 - 1437
32. V. Hiemeyer et al.:
Der Einfluß von Antikoagulantien und Streptokinase
auf den Verlauf des akuten Herzinfarktes.
Klinische Wochenschrift 47 (1969), S. 371 - 375
33. T. Hilden et al.:
Anticoagulants in acute myocardial infarction.
Lancet 12 (1961), S. 327 - 331
34. F. Hilgard:
Die Antikoagulantientherapie des Herzinfarktes.
Münchener medizinische Wochenschrift 113 (1971),
S. 1411 - 1414
35. F. Holzknecht:
Antikoagulantien-Langzeittherapie
Wiener medizinische Wochenschrift 122 (1972),
S. 327 - 334
36. G. Honey und S. C. Truelove:
Prognostic factors in myocardial infarction.
Lancet 1 (1957), S. 1209 - 1212
37. J. Jaenecke:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie
Stuttgart 1971
38. H.L. Jaffe:
Anticoagulant therapy in coronary ischemic disease.
New York Journal of medicine 70 (1970),
S. 1766 - 1769

39. R. Kober:
Verschiedene Gesichtspunkte der Patientenüberwachung bei Antikoagulantientherapie.
Das deutsche Gesundheitswesen 27 (1972),
S. 2284 - 2285
40. F. Koller:
Klinische Beurteilung der Antikoagulantien.
Der Internist 10 (1969), S. 8 - 15
41. K. Korsan-Bengtson:
Long-term anticoagulant therapy for coronary artery disease.
Geriatrics 26 (1971), S. 92 - 95
42. E.A. Loeliger et al.:
A double-blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction.
Acta medica scandinavica 182 (1967), S. 549 - 566
43. E.A. Loeliger:
The dilemma of anticoagulant therapy in coronary heart disease.
Therapeutische Umschau 27 (1970), S. 157 - 161
44. E.A. Loeliger:
Long term anticoagulant treatment after myocardial infarction.
British medical Journal 1 (1970), S. 514 - 515
45. E.A. Loeliger:
Zur Behandlung mit oralen Antikoagulantien (ein Erfahrungsbericht aus Holland).
Therapie der Gegenwart 112 (1973) S. 1324
46. R.R.H. Lovell et al.:
A controlled trial of long-term treatment with anticoagulants after myocardial infarction in 412 male patients.
Medical Journal of Australia 2 (1967), S. 97 - 104

47. R.R.H. Lovell et al.:
Phenprocoumon and heparin after myocardial infarction.
Archives of internal Medicine 113 (1964), S. 267
48. J. Mackinnon:
Anticoagulants and coronary heart disease.
Practitioner 202 (1969), S. 222 - 229
49. B. Manchester:
The value of continuous (1 to 10 years) long-term
anticoagulant therapy.
Annals of internal Medicine 47 (1957), S. 1202 - 1209
50. R. Marx:
Probleme der Antikoagulantienbehandlung.
Zeitschrift für Allgemeinmedizin 46 (1970),
S. 1212 - 1216
51. R. Marx und H.A. Thies (Hrsg.):
Thrombose und Embolie
Stuttgart 1970
52. J. Mc. Michael und E.H.O. Parry:
Prognosis and anticoagulant prophylaxis after
coronary occlusion.
Lancet 2 (1960), S. 991
53. C. Merskey und A. Drapkin:
Anticoagulant therapy.
Blood 25 (1965), S. 567 - 596
54. F.H. Messerli et al.:
Bedeutung der Einstellung in der Behandlung des
frischen Myokardinfarktes mit Antikoagulantien.
Helvetica medica acta, Suppl. 50 (1971), S. 129
55. O.J.A.T. Meuwissen et al.:
Double blind trial of long-term anticoagulant
treatment after myocardial infarction.
Acta medica scandinavica 186 (1969), S. 361 - 368
56. L. Michaels:
Incidence of thromboembolism after stopping
anticoagulant therapy.

- Journal of the American medical Association 215
(1971), S. 595 - 599
57. T.S. Murray et al.:
Leg-vein thrombosis following myocardial
infarction.
Lancet 2 (1970), S. 792
58. F. Nager:
Konservative Therapie der Angina pectoris
Schweizer medizinische Wochenschrift 100 (1970),
S. 855
59. E.S. Nichol et al.:
Virtue of prompt anticoagulant therapy in impending
myocardial infarction: experiences with 318 patients
during a 10 - year period.
Annals of internal Medicine 50 (1959), S. 1158
60. P.A. Owren:
Long-term anticoagulant therapy in coronary artery
disease.
Schweizer medizinische Wochenschrift 84 (1954),
S. 822 - 827
61. P.A. Owren:
The results of anticoagulant therapy in Norway.
Archives of internal Medicine 111 (1963), S. 240 - 258
62. B. Pastor et al.:
Serious hemorrhagic complications of anticoagulant
therapy.
Journal of the American medical Association 180
(1962), S. 747
63. G.W. Pickering (Hrsg.):
Symposium on anticoagulant therapy.
London 1962
64. Podiumdiskussion:
Antikoagulantienprophylaxe bei koronarer Herzkrank-
heit.

- Schweizer medizinische Wochenschrift 103 (1973),
S. 1770 - 1772
65. H. Rasche:
Die antithrombotische Behandlung des Herzinfarktes.
Zeitschrift für Allgemeinmedizin 49 (1973),
S. 1319 - 1325
66. L. Riedler et al.:
Blutungskomplikationen bei Antikoagulantienlangzeit-
therapie.
Die medizinische Welt 23 (1972), S. 729 - 732
67. H.I. Russek et al.:
Indications for bishydroxycoumarin (Dicumarol) in
acute myocardial infarction.
Circulation 5 (1952), S. 707
68. H.I. Russek:
The myth of anticoagulant prophylaxis in myocardial
infarction.
Geriatrics 26 (1971), S. 116 - 117
69. H.H. Schmidt et al.:
Ergebnisse einer Antikoagulantienlangzeittherapie
bei Patienten mit Arteriosclerosis obliterans im
Vergleich zu einem Herzinfarkt Kollektiv.
= 7. Tagungsbericht der Gesellschaft für innere
Medizin der DDR, Leipzig 1971, S. 275 - 277
in: Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und
ihre Grenzgebiete 26 (1971)
70. P.K. Schmidt:
Angiographische Vergleichsuntersuchungen organischer
arterieller Durchblutungsstörungen mit und ohne
Antikoagulantien.
Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre
Grenzgebiete 20 (1971), S. 280

71. R. Schmutzler:
Antikoagulantientherapie des Myokardinfarktes.
Deutsche medizinische Wochenschrift 95 (1970),
S. 240
72. W. Schnaper:
Long-term oral anticoagulant following myocardial
infarction.
in: Pathogenesis and treatment of thromboembolic
diseases (F. Koller, F. Duckert, F. Streuli, Hrsg.)
Stuttgart 1966
73. A. Seaman et al.:
Prophylactic anticoagulant therapy for coronary
artery disease.
Journal of the American medical Association 189
(1964), S. 183 - 187
74. O. Siepe:
Medikamentöse Therapie der Angina pectoris.
Deutsche medizinische Wochenschrift 96 (1971),
S. 700 - 702
75. G. Striegler:
Antikoagulantien.
Pharmazeutische Praxis 12 (1969), S. 279 - 287
76. H. Teicher:
Die Behandlung der Angina pectoris und des Herz-
infarktes.
Therapie der Gegenwart 106 (1967), S. 591 - 592
77. P. Thibault:
Actualité de la thérapeutique anticoagulante.
Presse médicale 78 (1970), S. 127
78. G. Thiele:
Zur Problematik der Myokardinfarktbehandlung mit
Antikoagulantien oder Aggregationshemmern.
Das deutsche Gesundheitswesen 27 (1972), S. 1594 - 1598.

79. A. Ur:
Long-term anticoagulants.
Lancet 1 (1970), S. 413
80. B.A. Waaler:
The effect of permanent anticoagulant therapy on
symptoms and mortality in angina pectoris.
Acta medica scandinavica 157 (1957), S.289 - 306
80. A.J. Wassermann:
Anticoagulants in acute myocardial infarction:
the last (?) word.
Annals of internal Medicine 71 (1969), S. 855 - 856
82. P. Wood:
Acute and subacute coronary insufficiency.
British medical Journal 1 (1961), S. 1779 - 1782
83. I.S. Wright et al.:
Report of the committee for the evaluation of anti-
coagulants in the treatment of coronary thrombosis
with myocardial infarction.
American heart Journal 36 (1948), S. 801 - 815
84. I.S. Wright:
Myocardial infarction
New York 1954
85. L. Zukschwerdt und H.A. Thies (Hrsg.):
Antikoagulantien in der Humanmedizin
Stuttgart 1960
86. L. Zukschwerdt und H.A. Thies (Hrsg.):
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien
Stuttgart 1964
87. Anonymus:
Die Antikoagulantien in der Praxis.
Arzneimittelbrief 3 (1969). S. 31 - 33
88. Anonymus:
Anticoagulants in acute myocardial infarction.

Results of a cooperative clinical trial.

Journal of the American medical Association 225
(1973), S. 724 - 729

89. Anonymus:

An assessment of long-term anticoagulant administration
after cardiac infarction.

British medical Journal 1 (1959), S. 803 - 810

90. Anonymus:

Assessment of short-term anticoagulant administration
after cardiac infarction.

British medical Journal 1 (1969), S. 335 - 342

91. Anonymus:

Collaborative analysis of long-term anticoagulant
administration after acute myocardial infarction.

Lancet 1 (1970), S. 203 - 209

92. Anonymus:

Risks of suddenly stopping anticoagulants.

British medical Journal 2 (1971), S. 485 - 486

Zum Schluß der Arbeit möchte ich mir erlauben,
Herrn Prof. Dr. K. Bachmann meinen Dank auszusprechen
für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur
Durchführung dieser Arbeit an der Medizinischen
Poliklinik und für die wertvollen Ratschläge bei
ihrer Erstellung.

Mein Dank gilt ferner Frau Dr. Petenyi, die
mir ebenfalls bei Planung und Durchführung dieser
Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf:

Am 15. Februar 1951 wurde ich in Hildesheim als Sohn des Dipl. Ing. Georg Brand und seiner Ehefrau Maria, geb. Bertram geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule an der Wiesenstraße in Nürnberg, von 1961 bis 1970 das Neue Gymnasium Nürnberg, wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1970 bis Juli 1976 studierte ich Medizin an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg, wo ich am 16. Juli 1976 das medizinische Staatsexamen bestand und an der Medizinischen Poliklinik die Möglichkeit zur Promotion erhielt.

Erlangen, im August 1976

Alexander Thaddeus Brand

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197